ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

C. I. PARHON

OPERE ALESE

Vol. III

ENDOCRINOLOGIE GENERALĂ, GLANDA TIROIDĂ, GLANDELE PARATIROIDE ȘI TIMUS



EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

1 9 5 9

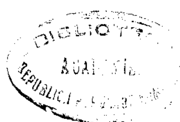
OPERE ALESE C. I. PARHON

Vol. III

Endocrinologie generală, glanda tiroidă, glandele paratiroide şi timus

Redactor responsabil ACAD. ŞT.-M. MILCU

ACAD. C. I. PARHON



PREFAȚĂ

Cea mai mare parte a operei științifice a academicianului C. I. Parhon *este reprezentată de studiile, cercetările clinice și experimentale ale sistemului endocrin. În introducerea primului volum, consacrată unei prezentări de ansamblu a operei sale științifice, se găsesc expuse și comentate ideile, rezultatele și direcțiile principale ale întregii sale activități endocrinologice.*

În volumul de față sînt prezentate lucrările sale referitoare la endocrinologia generală, la glanda tiroidă, la paratiroidă și la timus, publicate în perioada 1900—1955.

În opera sa endocrinologică, lucrările consacrate tiroidei și paratiroidei au ocupat un loc preponderent. Această constatare se confirmă nu numai prin numărul comunicărilor, al observațiilor clinice și experimentale, dar și prin faptul că în legătură cu fiziopatologia și clinica acestor glande, a elaborat teoria despre antagonismul tiroovarian și despre patogenia tiroidiană a psihozelor afective.

Cele trei volume monografice, publicate în perioada 1922—1933, care în planul inițial făceau parte dintr-o largă colecție endocrinologică, au fost consacrate tot tiroidei și paratiroidei.

Un loc mai puțin important comparativ l-a ocupat timusul, deși interesul pentru problematica acestei glande poate fi urmărită de-a lungul întregii sale perioade de activitate.

Sub impulsul și conducerea sa, unul din congresele Societății de neurologie, psihiatrie și endocrinologie a fost consacrat acestei glande. Raportul prezentat cu această ocazie de profesorul C. I. Parhon *este un valoros document, care fixează cunoștințele epocii în timologie (1937).*



Ținînd seama de caracterul „operelor sale", am fost obligați să selecționăm din numeroasele lucrări publicate în țară sau străinătate, pe acelea care au un caracter reprezentativ prin ipoteza de lucru, prin concluzii sau interpretare. Indiferent care ar fi valoarea lor actuală, toate sînt un excelent indicator al diferitelor domenii de cercetare și un

document capabil să ilustreze nivelul științific al epocii și gradul de dezvoltare al endocrinologiei în țara noastră.

Capitolul de endocrinologie generală se situează aparte, în raport cu celelalte. În timp ce în acestea din urmă sînt cuprinse problemele și observațiile clinice și experimentale proprii fiecărei glande, în capitolul de început al volumului sînt tratate cîteva din problemele generale ale endocrinologiei. Cititorul va găsi în acesta felul cum academicianul C. I. Parhon *a văzut obiectul endocrinologiei, metodele și perspectivele ei, organizarea învățămîntului endocrinologic, o serie de probleme actuale ale epocii respective.*

De un interes deosebit sînt lucrările referitoare la ceea ce autorul a numit endobiologia organelor, a țesuturilor și sistemelor, în care se propune un punct de vedere ce cuprinde într-o vedere largă biologia generală, precum și lucrările referitoare la rolul glandelor endocrine în sindroamele de creștere.

O idee permanentă în activitatea sa este expusă de asemenea în acest capitol cu referință la rolul sistemului endocrin în organogeneză, în primul rînd în perioada embrionară și fetală.

Mai sînt expuse o serie de idei de mare interes despre biologia și patologia vîrstelor — despre ceea ce autorul a numit ilikibiologie și ilikipatologie.

„Introducerea" acestui capitol de „Endocrinologie generală" este extrasă din volumul „Secrețiile interne", publicat în 1907—1909, și are o mare însemnătate pentru istoriografia endocrinologiei. Așa cum se știe, acest volum este considerat ca prima monografie de ansamblu consacrată glandelor endocrine.

Ansamblul materialului teoretic cuprins în capitolul de endocrinologie generală, are un interes și o valoare deosebită prin generalizările ce sînt formulate, care se apropie în grade diferite de o teorie a problematicii respective. Insuficienta dezvoltare a endocrinologiei în epoca respectivă și decalajul dintre ipoteză și mijloacele de cercetare, a făcut ca în aceste cazuri să nu se atingă nivelul de densitate faptică și interpretativă pentru a deveni teorii.

Ca în atîtea domenii ale biologiei și medicinei, academicianul C. I. Parhon *a văzut mai departe decît epoca sa. Unele idei expuse în aceste lucrări au o valoare permanentă, capabile să genereze noi cîmpuri de cercetare în viitor.*

Materialul referitor la tiroidă, paratiroidă și timus a fost sistematizat după gruparea lui firească, așa cum reiese din lucrările publicate de-a lungul timpului. Astfel se explică de ce economia fiecărei glande este diferită.

Datorită numeroaselor publicații în tiroidologie, acest capitol este cel mai bogat și mai reprezentativ ca diversitate. Aici a fost posibilă prezentarea în capitole succesive a patologiei, fiziologiei și biologiei generale a glandei tiroide — a cercetărilor asupra rolului glandei tiroide în embriogeneză și organogeneză; în final, un capitol consacrat patologiei de corelație.

Sistematizarea materialului s-a făcut, în primul rînd, după conținut și, în al doilea rînd, cronologic.

În fiecare din aceste capitole se găsește un număr variabil de lucrări ce ilustrează densitatea cercetărilor și valoarea lor științifică, care, bineînțeles, trebuie judecată în lumina cunoștințelor epocii respective.

În capitolul consacrat paratiroidei, un material deosebit de interesant va putea fi găsit în lucrările: privire generală asupra patologiei, fiziologiei și biologiei glandelor paratiroide; privire morfogenetică de ansamblu a modului de a reacționa și asupra anatomiei patologice generale a paratiroidelor; cercetări asupra influenței exercitate de sărurile de calciu și sodiu asupra tetaniei experimentale; relațiile tetaniei cu fosfatemia și articolele referitoare la patologia de corelație, — tratamentul paratiroidian în ulcerul gastroduodenal, în acrocianoză și sclerodermie.

Este necesar de subliniat că în acest capitol este expusă lucrarea despre administrarea calciului în tetanie, care marchează o dată istorică în această problemă (1907). Academicianul C. I. Parhon a fost primul autor care a arătat că tetania experimentală la cîine este reductibilă prin administrarea intravenoasă de calciu.

Trebuie să adăugăm că doi ani mai tîrziu (1909), împreună cu Urechia, arată în același timp cu Mc Callum și Voegtlin în literatura internațională, că în tetanie există o scădere a calcemiei sub 10 mg%.

În comparație cu tiroida și paratiroida, lucrările consacrate timusului sînt mult mai puțin numeroase și reprezentative. De un interes deosebit documentar este raportul: Observații generale asupra timusului, din punct de vedere endocrinologic, precum și 4 articole consacrate modificărilor sistemului endocrin la animalele timectomizate.



Cel de-al treilea volum din operele alese ale academicianului C. I. Parhon, consacrat unor probleme de endocrinologie generală, tiroidei, paratiroidei și timusului, cuprinde, așa cum o arată conținutul, numai o parte din opera sa endocrinologică. Volumul următor va cuprinde restul glandelor endocrine. În acel moment va fi posibilă o vedere mai completă a operei sale endocrinologice.

Abundența ideilor și a faptelor, varietatea domeniilor abordate, dau acestui volum o valoare deosebită. Apartenența lor la o îndelungată perioadă ce depășește o jumătate de secol, le conferă și un mare interes istoric.

Ne referim, din acest punct de vedere, nu numai la încadrarea materialului în evoluția mondială a endocrinologiei, dar, îndeosebi, la valoarea lui pentru dezvoltarea endocrinologiei în țara noastră.

Academician ȘT.-M. MILCU

SUMAR

Pag.

I. Endocrinologie generală

II. Studii şi cercetări asupra glandei tiroide

III. Studii și cercetări asupra glandelor paratiroide

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Стр.

III. Исследования об околощитовидных железах

IV. Исследования о вилочковой железе

SOMMAIRE

Page

I. Endocrinologie générale

II. Études et recherches au sujet de la glande thyroïde

Page

III. Études et recherches au sujet des parathyroïdes

IV. Études et recherches au sujet du thymus

I. ENDOCRINOLOGIE GENERALĂ

2 — Opere alese, vol. III — c. 48.

INTRODUCERE *

Importanța problemei secrețiilor interne în fiziologie și patologie nu mai poate fi ignorată de nimeni, în stadiul actual al cunoștințelor noastre.

Pentru a nu vorbi decît de patologie, vom spune că nu există ramură a medicinii în care problema secrețiilor interne să poată fi trecută sub tăcere.

Importanța acestei probleme pentru neurologie este considerabilă dar este de asemenea poate tot atît de mare pentru medicina internă, dermatologie și obstetrică. Chirurgul nu poate ignora această problemă. Mixedemul și tetania postoperatorie sînt exemple care demonstrează aceasta. Același lucru este valabil pentru oftalmolog, care observă adeseori bolnavi cu acromegalie, sindromul lui Basedow, tulburări legate de o creștere prea rapidă sau exagerată.

În aceste condiții era natural că Facultatea de medicină, reprezentată prin cei mai distinși medici ai țării, a înțeles importanța acestei probleme și a ales-o ca subiect pentru lucrarea căreia i se va atribui pentru prima oară Premiul Serfiotti.

Subiectul ce trebuia tratat era astfel formulat: „Se va stabili prin fapte clinice și cercetări experimentale originale, rolul glandelor cu secreție internă în patologie".

O astfel de lucrare era desigur necesară. O parte din tulburările legate de modificările funcțiilor endocrine și-au dobîndit definitiv locul în patologie și se găsesc descrise în toate tratatele. O altă parte însă se găsește risipită în diferite periodice medicale sub formă de lucrări izolate, diferite comunicări la societăți științifice, prezentări de cazuri etc.

În această stare de lucruri era necesar să fie privită această problemă în întregimea sa și Facultatea de medicină din București, delimitînd problema în termenii citați mai sus, a avut ca scop să determine apariția unei lucrări de ansamblu asupra secrețiilor interne, conținînd esențialul din cunoștințele noastre de astăzi, astfel încît prin lectura ei cititorul să poată

* În colaborare cu M. Goldstein, în *Les sécrétions internes (pathologie et physiologie)*, Paris, 1909.

vedea ce noi orizonturi se deschid în acest mare și frumos domeniu, iar cei care doresc să facă noi cercetări să găsească deschise căile cercetărilor pe care trebuie să pornească.

Nu ignorăm dificultățile legate de realizarea unei astfel de lucrări. Am întreprins-o totuşi conduși de o adevărată pasiune pentru aceste probleme care ating fenomenele cele mai intime ale vieții normale și patologice.

Nu sîntem noi aceia care trebuie să spunem pînă la ce punct am reuşit să realizăm o operă utilă.

Conform dorinței facultății, noi am divizat lucrarea în două părți, prima rezumînd faptele clinice, cea de-a doua tratînd despre rezultatele cercetărilor experimentale. În prima parte am adus un număr de fapte personale. Dar numai cu acestea nu se putea realiza decît o palidă imagine despre lumina ce se revarsă asupra patologiei și terapeuticii din studiul problemelor secrețiilor interne.

Am cercetat bibliografia diferitelor capitole, am consultat monografii speciale, periodice medicale, dările de seamă ale societăților științifice și am clasificat materialul referitor la faptele clinice care stabilesc legăturile dintre un sindrom sau altul cu unele modificări ale funcțiilor endocrine.

Nu am omis nici lucrările care acordă un loc mare ipotezelor, căci acestea au darul de a incita noi cercetări, ceea ce este foarte util pentru progresul științei. F r i e d e l numea ipotezele „fermenții științei" iar S o u r y le compara cu „sondaje ale viitorului".

În orice caz am căutat să deosebim cu grijă, fapte sigur dovedite de simple ipoteze.

Pentru cele mai multe sindroame, n-am studiat decît problema patogeniei legată de glandele endocrine. Pentru unele însă, am trecut în revistă și capitolele tratînd despre etiologie, simptomatologie, tratament. Am procedat astfel, fiindcă în toate aceste paragrafe se găsesc fapte care aduc un sprijin pentru ideea legăturii dintre sindromul discutat și o alterație endocrină sau pentru că sindromul nu figurează în toate tratatele.

Am studiat astfel infantilismul, feminismul, virilismul. Am ajuns astfel la a reuni în acest volum studiul diferitelor și numeroaselor tulburări legate în mod sigur sau probabil de alterațiile glandelor cu secreție internă.

Acest lucru n-a fost făcut pînă în prezent. Presupunem, fără să ne facem iluzii, că lucrarea noastră poate fi de oarecare utilitate.

În a doua parte, ne-am ocupat cu faptele experimentale. Am indicat succint rezultatele obținute pentru fiecare glandă și din diferite puncte de vedere, de către cercetători numeroși și competenți care ne-au precedat, apoi am arătat contribuția noastră personală.

În cercetările noastre experimentale aveam două drumuri de urmat: să facem un mare număr de experiențe privind una sau două probleme, neglijînd pe celelalte, sau să facem numai cîte un mic număr de experiențe asupra fiecărei probleme pentru a putea cuprinde mai multe.

Știam că alegînd primul din aceste drumuri aveam mai multe șanse de a stabili, poate definitiv, unul sau două fapte.

Am ales însă pe cel de-al doilea și aceasta deoarece, în primul rînd ne părea mai conform cu modul în care facultatea a înțeles să pună problema și pentru că procedînd astfel, am pus jaloanele care ne vor permite în viitor de a ne orienta în acest frumos și vast domeniu de care ne propunem să ne ocupăm.

Îndrăznim să sperăm că, poate în viitor, alți cercetători vor găsi în unele din experiențele noastre o sursă de inspirație pentru noi lucrări în problema secrețiilor interne.

Numărul animalelor de care ne-am servit depășește 300 (exact 337). Toate experiențele nu au putut fi utilizate, ceea ce de altfel se întîmplă tuturor cercetătorilor.

Noi am reprodus aici, numai acele experiențe din care pare să se desprindă o concluzie, sau cele pe care le-am putut studia mai complet.

Planul general al cercetărilor noastre a fost următorul:

1) A stabili pentru fiecare glandă cu secreție internă sindromul de insuficiență — prin extirparea organului — sau cînd acest lucru va fi posibil și va părea util, printr-un ser citotoxic.

2) A stabili pentru fiecare glandă, cînd va fi posibil, sindromul de hiperfuncție.

În acest din urmă scop, am avut în primul rînd intenția de a practica numeroase grefe din același organ, hipofiza de pildă, asupra aceluiași animal pentru a-i inunda cu o cantitate exagerată de secreție mediul intern, ceea ce ne-ar fi permis poate să realizăm un sindrom de hiperfuncție glandulară.

Dar în practică lucrurile nu s-au desfășurat atît de ușor. De la primele noastre cercetări ne-am convins, ceea ce rezultă de altfel și din observațiile altor autori, că grefele nu reușesc întotdeauna. După Cristiani și Pepere, o condiție esențială pentru reușită este insuficiența organismului în ceea ce privește secreția glandei ce urmează a fi transplantată. Or, noi doream să realizăm tocmai contrariul.

De aceea, am recurs la un mijloc teoretic mai puțin bun, dar în orice caz mai ușor de realizat și care a fost deja consacrat de către opoterapie. Acest mijloc constă în a injecta sau a administra *per os* animalelor, extracte din diferite glande sau chiar glanda însăși proaspătă sau uscată.

3) Am studiat mai ales din punct de vedere experimental relațiile diferitelor organe între ele căutînd să precizăm:

a) Ce se întîmplă cu glanda sau cu organul *X*, după extirparea unei alte glande *Y*;

b) modificările lui *Y*, după extirparea lui *X*;

c) modificările lui *X*, după injectarea sau administrarea pe cale bucală a extractului de glandă *Y* sau a glandei însăși;

d) modificările lui *Y* după injecții de *X*.

4) Am vrut să urmărim efectele fiziologice și eventual terapeutice, ale serurilor animalelor avînd o insuficiență glandulară experimentală, dar cercetările sînt de-abia începute.

5) Am dorit să mai stabilim următoarele fapte: este posibil să imunizăm un animal împotriva unei insuficiențe glandulare experimentale, de

exemplu injectîndu-i ser de la un animal care a primit la rîndul său injecții de ser de la un alt animal care a suferit extirparea organului în cauză.

6) Reacția diferitelor glande endocrine la intoxicații și infecții după natura dozelor substanțelor toxice, virulența agentului infecțios etc.

Numărul acestor experiențe a fost prea mic și rezultatul lor nu ne pare pînă în prezent demn de a fi menționat.

Lăsăm aceste două puncte pentru un program de cercetări ulterioare.

În ceea ce privește experiențele din primele patru grupe, mai ales cele din grupul al 3-lea, au fost destul de numeroase. Problema este însă atît de vastă, încît numărul experiențelor destinate clarificării relațiilor dintre două glande ne-a părut arareori suficient pentru a considera rezultatul obținut ca definitiv.

Totuși, din unele experiențe reies constatări interesante care merită să fie reținute.

Oricum ar fi, am căutat pentru partea experimentală ca și pentru cea clinică să prezentăm cititorilor stadiul actual al problemei.

Procedînd astfel, prezentăm o lucrare care cuprinde în întregime problema secrețiilor interne.

Este posibil ca, unii cititori să fie surprinși găsind tratate în acest volum subiecte de patologie, despre care cu greu ar fi putut concepe că au oarecare legături cu modificările secrețiilor interne.

Dar mirarea le va deveni poate mai mică, dacă vor dori să aprofundeze problema și să țină seamă de faptul că alterațiile endocrine modifică fenomenele cele mai intime ce se produc în diferitele organe și țesuturi.

Va fi ușor de înțeles cauza pentru care alterarea unei singure glande, tiroida de pildă, se va răsfrînge asupra unor teritorii atît de variate, dacă cititorul își va reaminti că insuficiența, hiperfuncția sau vicierea funcției unei glande, influențează în primul rînd mediul intern.

De altfel, un număr de capitole ce le vom găsi în această lucrare, ca avînd legături cu patologia glandelor endocrine, trebuie să fie considerate ca provizorii și numai viitorul va decide dacă locul lor va fi sau nu păstrat.

Pentru moment, ne-a părut util să fim mai degrabă mai cuprinzători decît să lăsăm lacune pe care ni le-am putea reproșa mai tîrziu.

În partea clinică, am grupat capitolele după afinitățile sigure sau ipotetice, existînd între diferitele boli sau sindroame și după relațiile mai mult sau mai puțin demonstrate pe care aceste afecțiuni le au cu diferitele glande cu secreție internă.

Unele sindroame pot fi legate de mai multe glande endocrine. Noi le-am descris totuși într-un singur capitol spre a putea fi studiate mai ușor.

Astfel s-a întîmplat cu sindromul **Dercum,** pe care unii autori îl consideră datorit, fie alterațiilor tiroidiene, fie hipofizare.

Noi l-am descris numai la sindroamele legate de glanda tiroidă, indicînd în acest loc, faptele care vorbesc în sprijinul naturii hipofizare a afecțiunii. Am căutat să dăm fiecărui capitol principalele indicații bibliografice pe care le-am putut găsi.

ВВЕДЕНИЕ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Настоящая работа служит введением к труду « Les sécrétions internes. Pathologie et physiologie », опубликованному совместно с М. Гольдштейном в 1909 году.

Это первый изданный в мире труд, занимающийся вопросом внутренних секреций и в их совокупности ; Бухарестский медицинский факультет присудил ему премию Серфиотти.

Труд разделен на две части. В первой части описываются клинические данные, а во второй приведены экспериментальные исследования.

В связи с различными синдромами были изучены или только патология с эндокринной точки зрения, или и другие нозологические отделы, если последние имели отношение к вопросу внутренних секреций. Классификация заболеваний была произведена на основании достоверных или гипотетических связей с определенными железами.

В экспериментальных работах автор поставил себе целью установить в отдельности для каждой железы внутренней секреции синдром недостаточности и гиперфункции, изучить экспериментально соотношения между различными эндокринными железами и физиологические явления, вызванные сывороткой животных, представляющих недостаточность этих желез, осуществить иммунизацию против экспериментальной их недостаточности и изучить реакцию эндокринных желез на интоксикации и инфекции.

INTRODUCTION

RÉSUMÉ

Ce travail sert d'introduction au volume «Les sécrétions internes. Pathologie et physiologie», publié en collaboration avec M. Goldstein en 1909.

L'ouvrage, couronné par la Faculté de médecine de Bucarest du Prix Serfiotti, est le premier du monde qui ait traité du problème des sécrétions internes dans son ensemble.

L'ouvrage est divisé en deux parties, dont la première expose les faits cliniques et la seconde, les recherches expérimentales.

On a étudié, pour les différents syndromes, soit seulement la pathologie au point de vue endocrinien, soit les autres chapitres nosologiques aussi, s'ils étaient en relation avec le problème des sécrétions internes. La classification des malades a été faite d'après les relations sûres ou hypothétiques avec certaines glandes.

Dans les travaux expérimentaux, l'auteur s'est proposé : d'établir, pour chaque glande à sécrétion interne, le syndrome d'insuffisance et d'hyperfonction ; d'étudier expérimentalement les relations entre les différentes glandes endocrines, ainsi que les effets physiologiques des sérums des animaux présentant une insuffisance glandulaire ; de réaliser une immunisation contre l'insuffisance glandulaire expérimentale ; d'étudier la réaction des glandes endocrines aux intoxications et infections.

OBIECTUL ENDOCRINOLOGIEI

ACHIZIŢIILE ŞI PERSPECTIVELE ACESTEI ŞTIINŢE. METODELE. ORGANIZAREA ÎNVĂŢĂMÎNTULUI ENDOCRINOLOGIC *

Să începem prin a expune în linii generale obiectul endocrinologiei. Léopold Lévi, marele şi regretatul clinician francez, a creat în 1911 acest termen.

Endocrinologia este ştiinţa care se ocupă cu studiul morfologic şi clinic al glandelor endocrine, cu patologia, fiziologia şi biochimia acestor organe, şi care studiază aplicaţiile terapeutice ale produselor de secreţie sau ale extractelor lor.

Importanţa acestei ştiinţe este considerabilă.

Din punct de vedere morfologic *endocrinologul* studiază volumul, greutatea, aspectul macro- şi microscopic al glandelor cu secreţie internă în stare normală, în raport cu diferitele condiţii legate de specie, vîrstă, ciclu sexual, anotimp, regim alimentar etc. şi în diferitele stări patologice. El caută să stabilească aspectele morfologice care arată starea de repaus, de activitate etc. Nu vom insista asupra amănuntelor acestei probleme. Vom aminti numai că apariţia uneia sau alteia din aceste glande, la un nivel oarecare al scării filogenetice, ca şi în cursul evoluţiei individuale, tinde să dovedească, de pe acum, rolul lor nu numai în ontogeneză, ci şi în filogeneză.

Studiul acestor organe, din punct de vedere fizico-chimic, trebuie să precizeze constituţia lor chimică şi aceea a produselor de secreţie, fenomenele care se desfăşoară în intimitatea celulelor în cursul diferitelor procese biologice. Endocrinologul trebuie să urmărească să reproducă pe cale sintetică produsele specifice secretate de această glandă. Endocrinologia trebuie în sfîrşit, să studieze modificările ce se produc cînd glandele sînt absente sau dimpotrivă funcţia lor este exagerată sau cînd se injectează în cantităţi şi circumstanţe variabile, extractele sau produsele lor de secreţie.

---

* Lecţie de deschidere a cursului de endocrinologie clinică şi teoretică la Facultatea de medicină din Bucureşti. Publicată în Bull. Soc. roum. neurol., psychatr., psychol., endocr., 1934, nr. 1—2.

Mai ales studiul sindroamelor clinice a-, hipo- şi hiperfuncţionale a luminat marele şi admirabilul domeniu al endocrinologiei.

Vom trece în revistă faptele esenţiale care se desprind din acest studiu. Există sindromul a-, hipo- şi cel de hipertiroidie. Fără a intra aici în amănunte vom aminti că în primul se observă mai ales încetinirea şi scăderea funcţiilor organismului pe cînd în al doilea se produce o mărire a acestor funcţii.

Oprirea metamorfozei la mormolocii etiroidaţi şi întîrzierea considerabilă a osteogenezei, a creşterii, a apariţiei dinţilor şi a psihogenezei în aplazia tiroidiană la om, precum şi scăderea considerabilă a metabolismului bazal în insuficienţa tiroidiană în general, constituie exemple demonstrative. Adăugăm că, tratamentul se face cu glanda tiroidă sau tiroxină. Această substanţă reprezintă probabil principalul produs de secreţie tiroidiană şi care se poate obţine şi pe cale sintetică. Tratamentul duce la dispariţia simptomelor provocate de absenţa sau scăderea funcţiei tiroidiene.

Cunoaştem pe de altă parte, un sindrom de hipertiroidie care se observă în clinică şi poate fi reprodus experimental. El este caracterizat prin simptome opuse celor pe care le-am citat. Menţionăm o singură şi remarcabilă experienţă, cea a lui Nerking şi Gudernatsch. Dacă mormolocii de broască sînt hrăniţi cu glanda tiroidă (sau cu tiroxină), ei se metamorfozează rapid, dar rămîn mici şi chiar scad din punct de vedere ponderal.

Cunoaştem pe de altă parte, cel puţin o substanţă, diiodotirozina (care se poate extrage chiar din glanda tiroidă) care este capabilă să scadă funcţia acestui organ. Adăugăm în sfîrşit, că imaginile histologice de hipo- şi hipertiroidie sînt destul de caracteristice.

Din cele precedente, trebuie reţinut că tiroida exercită o influenţă considerabilă asupra evoluţiei organelor, începînd de la formarea unor ţesuturi, ca cel osos, pînă la procesul de diferenţiere totală.

Se pare că, ţesutul osos nu se poate dezvolta fără produsul de secreţie al glandei tiroide. Este în orice caz un organ accelerator al diferenţierii, acţiune pe care preparatele tiroidiene o exercită şi asupra plantelor. Acţiunea asupra evoluţiei organismului, se observă şi în ceea ce priveşte starea psihică. Copiii lipsiţi de glanda tiroidă sînt idioţi. Acest organ exercită o acţiune considerabilă din punct de vedere psihogenetic. Rolul ei este deosebit de important în osteogeneză, absenţa ei la animalele lipsite de sistem osos pare a dovedi că este indispensabilă evoluţiei filogenetice.

De asemenea, copiii fără glandă tiroidă mor destul de devreme şi chiar dacă supravieţuiesc mai mult, pubertatea nu apare niciodată. Fără existenţa acestei glande, perpetuarea speciei, cel puţin la vertebratele superioare, ar fi imposibilă şi dacă am admite totuşi contrariul, specia umană ar fi reprezentată numai de idioţi. Toată strălucirea civilizaţiei ar fi inexistentă.

Cunoaştem de asemenea un sindrom de a- sau hipoparatiroidie caracterizat prin modificări ale metabolismului calciului care duce şi la stări convulsive, sfîrşindu-se prin moarte, dacă nu intervenim la timp cu aju-

torul substanței specifice extrasă din paratiroidă și care determină normalizarea metabolismului calcic și dispariția simptomelor.

Sindromul de hiperparatiroidie, pe care-l cunoaștem de asemenea de cîțiva ani și pe care-l reproducem ușor din punct de vedere experimental prin injecții cu hormon paratiroidian, este caracterizat mai ales prin decalcifierea oaselor, creșterea calciului sanguin și eliminarea exagerată a calciului mai ales prin urină.

Vom trece în revistă sindromul atimic care ne este cunoscut mai ales experimental și care se caracterizează printre alte simptome prin tulburări de creștere.

Mai trebuie să adăugăm că Asher a obținut din timus o substanță capabilă de a stimula creșterea și nu trebuie să uităm că Gudernatsch a observat că mormolocii hrăniți cu timus cresc repede în greutate și în volum, dar nu se metamorfozează.

Este vorba de o acțiune opusă celei a tiroidei, de inhibare a diferențierii. În timp ce ultima glandă modelează, ca să spunem așa, substanța organismului, timusul acumulează substanțele necesare diferențierii. Timusul este mai ales un organ asimilator, iar tiroida o glandă care activează dezasimilația. Vom trece peste puținul pe care-l știm cu privire la corpusculii postbranhiali, glandele carotidiene și glanda coccigiană a lui Luschka, pentru a ne opri mai mult asupra hipofizei, organ endocrin de cea mai mare importanță.

Cunoaștem sindroame de exagerare a creșterii în înălțime sau lățime, gigantismul, acromegalia sau acromegalo-gigantismul, în raport cu exagerarea unei funcții determinate a lobului anterior al hipofizei, sindroame care au putut fi reproduse experimental. Cunoaștem de asemenea sindroame opuse produse de absența sau scăderea aceleiași funcții, acromicria și nanismul hipofizar, reproduse experimental prin extirparea hipofizei. Trebuie să adăugăm că putem observa un sindrom de atrofie genitală, care se însoțește printre altele de o creștere exagerată și un sindrom de pubertate precoce cu nanism, în legătură cu osificarea precoce a cartilajelor de conjugare.

Nu vom insista nici asupra sindroamelor încă puțin cunoscute, manifestate totdeauna prin exagerarea sau absența secrețiilor hipofizare acetonemiante, tireotrope, pancreatotrope, paratireotrope, suprarenotrope etc., secreții datorite, după Anselmino, Hoffmann și Magistris, aceluiași lob anterior.

Vom spune că este cunoscut un sindrom legat de absența secreției porțiunii intermediare a hipofizei, caracterizat cel puțin la broaște, prin depigmentare și un sindrom opus, caracterizat prin pigmentare exagerată.

Cunoaștem în sfîrșit sindromul diabetului insipid, în legătură cu absența secreției lobului posterior al hipofizei, sindrom care poate retroceda prin aspirația pe cale nazală sau prin injecția unui extract al aceluiași lob.

Acestui complex simptomatic, i se poate opune sindromul hiperhidropexic, pe care l-am izolat recent. Cîteva cazuri din acest sindrom au fost spontane, iar altele au fost obținute printr-un tratament intempestiv (involuntar) cu același extract.

Unele cazuri de atonie uterină sau de naşteri uşoare şi rapide sînt în legătură cu absenţa sau excesul unei alte substanţe aparţinînd lobului posterior al hipofizei, astăzi mult întrebuinţată în terapeutica obstetricală.

Cunoaştem pe de altă parte sindromul lui Adisson în legătură mai ales cu absenţa funcţiei corticalei suprarenale şi sindromul de insuficienţă suprarenală acută care poate fi reprodus experimental. Acest din urmă sindrom duce de obicei la moarte.

Dar putem preveni această consecinţă dacă injectăm substanţa recent extrasă din corticosuprarenală desemnată sub numele de „cortină".

Cunoaştem de asemenea un sindrom hipercorticosuprarenal caracterizat printr-o dezvoltare exagerată a ţesutului adipos, muscular, a sistemului pilos şi prin evoluţia organelor genitale în sens masculin (virilism, masculinism, hermafrodism). Acest sindrom a putut fi realizat experimental, într-o oarecare măsură.

Cunoaştem şi sindromul de hipertensiune cu edem pulmonar acut, realizat experimental prin injectarea de adrenalină şi care pare a corespunde unor sindroame observate în clinică.

Sindromul de insuficienţă medulosuprarenală este mai puţin cunoscut din punct de vedere clinic şi din cauze de ordin tehnic nu poate fi realizat experimental. Mai trebuie să adăugăm că se cunoaşte un sindrom de insuficienţă epifizară caracterizat prin creşterea exagerată a taliei cu pubertate precoce şi dezvoltare de asemenea exagerată a organelor genitale.

Pînă astăzi nu se cunoaşte un sindrom hiperepifizar.

Cunoaştem de asemenea sindroamele de insuficienţă ovariană şi insuficienţa orhitică care pot fi reproduse experimental; posedăm substanţe cu acţiune specifică pentru a le putea vindeca.

S-au descris sindroame hiperovariene şi heperorhitice şi au fost reproduse experimental, cel puţin cel hiperovarian.

Se cunosc şi sindroame de feminism, virilism şi hermafrodism nu numai clinic dar şi experimental. În ceea ce priveşte ovarul, dispunem astăzi de cel puţin două substanţe active cu acţiune electivă şi diferită, una provenind din secreţia foliculară şi cealaltă din corpul galben.

Studiul experimental al caracterelor sexuale secundare la păsări ne-a arătat că unele caractere ce se consideră specifice sexului, sînt în realitate cele ale animalului neutru (penele cocoşului, pintenii). În ceea ce priveşte penele, ovarul exercită asupra lor o acţiune evidentă.

Se cunoaşte de multă vreme în clinică, sindromul diabetului cu prognosticul său atît de sumbru care a putut fi reprodus experimental prin extirparea pancreasului. Dispunem pe de altă parte astăzi, de o substanţă capabilă să facă să regreseze simptomele diabetului clinic şi experimental şi de a păstra în viaţă bolnavii şi animalele lipsite de pancreas.

Putem realiza experimental, sindromul hiperinsulinemiei care poate fi observat în clinică nu numai sub forme de hipoglicemii acute dar şi sub forma obezităţii datorite hiperactivităţii insulinice.

Duodenul posedă de asemenea un produs de secreţie internă, secretina. Sindroamele hiper şi hiposecretinice nu au fost însă studiate pînă acum. Alăturea de sindroamele monoglandulare pe care le-am enumerat, se cunosc şi cele pluriglandulare care pot fi concepute, în număr aproape nedefinit.

Analiza diferitelor cazuri clinice, demonstrează pe de altă parte, că alterările glandelor endocrine participă la simptomatologia şi în general la tulburările ce se observă în timpul bolilor infecţioase, în bolile metabolismului general, sau ale diferitelor sisteme, aparate, organe sau ţesuturi.

Sindroamele glandulare, cele mai bine caracterizate, reprezintă pe de altă parte extremele seriei cuprinzînd indivizi consideraţi ca normali dar care se apropie fie de o extremitate fie de cealaltă. Acest lucru este adevărat pentru fiecare glandă în parte.

Astfel se realizează constituţiile numite prin extensia semnificaţiei atribuite cuvîntului respectiv: hipo- şi hipertiroidiene, hipo- şi hiperparatiroidiene etc.

Combinările multiple ale coeficienţilor glandulari diferiţi, determină infinitatea variaţiilor constituţiilor care se întîlnesc în specia umană ca şi în celelalte specii animale.

Aceste combinări variate ale secreţiilor ce realizează echilibrul glandular, precizează noţiunea de teren în sensul fiziologic şi patologic al cuvîntului şi arată în acelaşi timp că ceea ce numim teren sau constituţie nu constituie entităţi inaccesibile metodelor noastre terapeutice. Trebuie să adăugăm în sfîrşit, că secreţiile interne nu sînt apanajul vertebratelor. Unele fapte dovedesc existenţa lor la nevertebrate şi la vegetale. Variaţiile echilibrului endocrin, pot contribui la explicarea unor caractere observate la unele specii, varietăţile acestora etc. Faptele acumulate pînă în prezent, ne permit să conchidem că glandele endocrine au un rol considerabil în ontogenie inclusiv histo- şi organogeneză, în psihologie şi psihogeneză, în evoluţia individului *in totalitate,* în apariţia pubertăţii, determinismul sexului, apariţia caracterelor sexuale secundare, în evoluţia senilă, în reglarea metabolismului, cu alte cuvinte în fenomenele esenţiale ale vieţii: asimilaţie şi dezasimilaţie. Aceste organe joacă un rol de prin ordin în geneza diferitelor constituţii şi clarifică ceea ce noi numim de obicei teren. Există o zoo- şi fitoendocrinologie. Endocrinologia a îmbogăţit terapeutica cu un număr de substanţe cu activitate specifică, dintre care unele ne permit să salvăm viaţa unor bolnavi, altfel condamnaţi şi să întreţinem în viaţă animalele care mureau repede, în urma extirpării glandelor endocrine.

Brown-Séquard a afirmat că: „fiecare organ, fiecare ţesut, fiecare celulă, are o secreţie internă".

S-au făcut multe rezerve asupra acestui mod de a vedea (mai ales de către Gley şi elevii săi).

Cu toate acestea, noi credem că această afirmaţie poate fi acceptată cel puţin ca ipoteză de lucru.

În primul rînd, nu putem să stabilim la ora actuală o limită precisă între secreţiile interne şi unii „metaboliţi", ce rezultă din unele schimburi nutritive şi mai ales din dezintegrările celulare.

Endocrinologul va trebui să se ocupe şi de aceste substanţe şi să studieze eventuala lor acţiune asupra organismului în general şi asupra unora din funcţiile lui în special.

Dar oricum ar fi, ne pare sigur că din afirmaţia suscitată, putem reţine faptul că produsele de secreţie internă pe care le cunoaştem nu

sînt singure. De pe acum unele fapte tind să arate că pielea are o secreție internă și același lucru ne pare probabil și pentru mucoase.

Am văzut că mucoasa duodenală revarsă în circuitul sanguin secreția și s-a vorbit de asemenea de o secretină gastrică.

S-a văzut pe de altă parte, că gastrectomiile largi sînt urmate după un timp, de apariția unei anemii pernicioase, sindrom ce a fost de altfel observat și după rezecții întinse ale intestinului subțire. Această anemie, cedează la tratamentul cu mucoasă gastrică care conține factorul intrinsec, necesar regenerării hematiilor.

Este locul să se cerceteze existența posibilă a unei secreții interne a mucoasei bucale, esofagiene etc.

Unele fapte tind să demonstreze că glandele salivare intervin pe cale endocrină în metabolismul zahărului. Ficatul pare a secreta o substanță necesară nutriției normale a creierului. S-a vorbit de asemenea de hormoni cardiaci. Mușchii par a interveni, după unele cercetări vechi, în glicogenoliza hepatică.

S-a observat pe de altă parte că suprarenalele se atrofiază în agenezia creierului și presupun, că în aceste cazuri este posibilă absența unei secreții interne a creierului embrionar care ar stimula aceste glande.

Cauza acestei stimulări, ar fi necesitatea pentru creier a lipoizilor suprarenali, care ar interveni în mielinizarea centrilor nervoși. Iată un exemplu de ceea ce am numit „legea cererii și a ofertei în endocrinologie".

Cînd un organ are nevoie de o substanță, trimite un hormon (Starling) glandei respective, care-i trimite la rîndul său substanța necesară.

Dar și aceasta nu este decît o ipoteză de lucru.

Se ridică problema dacă ochiul nu are și o funcție endocrină cum par a o dovedi unele fapte ca : volumul ochiului în viața embrionară, analogia de dezvoltare cu hipofiza și epifiza etc.

Raporturile dintre hormoni și vitamine sînt de asemenea fapte care trebuie menționate.

★

Dintre perspectivele deschise de endocrinologie, una din cele mai interesante este aceea care se referă la rolul glandelor cu secreție internă în organogeneză. Rolul ovarelor în dezvoltarea glandelor mamare și a uterului, rolul testiculelor în dezvoltarea organelor genitale externe și a crestei cocoșului, rolul hipofizei în maturația ovarelor și în dezvoltarea tiroidei etc. sînt tot atîtea exemple ale funcției organogenetice a glandelor endocrine. Noi am emis ipoteza, că aceste exemple nu ar fi decît cazuri izolate ale unei legi generale și că ar fi locul să căutăm pentru fiecare organ hormoni organogenetici.

Întrebuințarea hormonilor s-ar putea indica în insuficiența funcțională a unui anumit organ în timpul bătrîneții etc. Aceasta reprezintă o nouă orientare a opoterapiei.

Această opoterapie organogenetică pare a-și găsi o indicație din ce în ce mai largă cu atît mai mult cu cît unele lucrări tind să dovedească că opoterapia substitutivă poate determina regresiunea funcțională și chiar atrofia organului căruia îi suplinește sau îi completează funcția.

Endocrinologia deschide pe de altă parte, largi perspective spre biologia generală şi ne permite să cunoaştem mai bine mecanismul fenomenelor fundamentale ale vieţii, ca asimilaţia, dezasimilaţia, creşterea, diferenţierea.

Endocrinologia ne deschide de asemenea perspective asupra fizio- şi psihogenezei. Legăturile endocrinologiei cu conformaţia somato-psihică ne permit să fundamentăm o endocrinologie retrospectivă sau mai bine zis o endocrinologie istorică, cu alte cuvinte să privim personajele istorice prin prisma endocrinologiei pe baza documentelor ca: fotografii, manuscrise, lucrări etc.

Conformaţia animalelor fosile ne va permite să vorbim într-o zi de o paleoendocrinologie.

Printre perspectivele deschise endocrinologiei, aceea a pătrunderii ei în viaţa socială nu este cea mai puţin interesantă. În primul rînd îşi va găsi desigur o largă aplicare în pedagogie. Părinţii, educatorii, vor trebui să se familiarizeze cu ea.

Va trebui să supraveghem constant copiii din acest punct de vedere ca să evităm la timp defectele posibile.

Trebuie să schimbăm şi să modelăm copiii pe baza descoperirilor endocrinologiei.

Trebuie, de asemenea, să aplicăm în criminalogie, cunoştinţele de endocrinologie şi să căutăm să influenţăm mai ales copiii delicvenţi şi poate, criminalii adulţi cum unii autori ca P e n d e au şi făcut-o. Endocrinologia va putea foarte probabil, să ne facă să înţelegem mai bine modul de a fi, de a se comporta, de a acţiona a unor persoane destinate unor înalte situaţii sociale, ceea ce va fi foarte important în ziua cînd politica va avea o bază ştiinţifică. Endocrinologia va juca desigur un rol în zootehnie şi în unele industrii legate de aceasta, ca industria laptelui, a cărnii, a lînii. Nu putem însă să insistăm mai mult asupra acestei probleme.

Vom cita numai un exemplu: castrarea vacilor creşte cantitatea şi ameliorează calitatea laptelui. Dar după o perioadă, secreţia glandelor mamare încetează.

Dar astăzi avem posibilitatea de a produce un nou puseu hiperplazic şi apoi secretor al glandei mamare. În sfîrşit, nu trebuie să uităm avîntul determinat de endocrinologie în industria medicamentelor, avînd în vedere, se înţelege, produsele opoterapice. Această industrie a valorificat produse altădată fără valoare, ca de pildă urina iepelor gravide.

★

O problemă interesantă este de precizat în această primă lecţie şi anume dacă endocrinologia este, şi în ce măsură, o specialitate.

Putem afirma că endocrinologia este o specialitate, care necesită studii prelungite, multă vreme, o mare experienţă şi o aprofundare deosebită a problemelor.

Acelaşi lucru este adevărat şi pentru disciplinele fundamentale ale medicinii şi biologiei, ca anatomia şi morfologia în general, biochimia, fiziologia şi bacteriologia. Pe de altă parte, nici un medic care-şi merită

numele nu se poate lipsi de cunoaşterea acestor ştiinţe cel puţin relativ. De aceea poartă numele de discipline fundamentale ale medicinei.

Nu este locul să insistăm acum asupra legăturilor dintre endocrinologie şi diferitele ramuri ale medicinei şi mai ales cu unele specialităţi medicale. Trebuie să mă mulţumesc să vă spun că boala reprezintă în general o reacţie a organismului faţă de unii factori patogeni. Dar cum indivizii sînt destul de diferiţi s-a putut afirma că nu există boli ci bolnavi.

Dacă studiul factorilor patogeni, cum ar fi de pildă microorganismele, este important pentru înţelegerea bolii şi aplicarea unui tratament potrivit, cunoaşterea terenului nu este mai puţin importantă.

Adeseori modificarea terapeutică a terenului este suficientă pentru ca boala să dispară. Or, terenul este în mare măsură determinat de funcţiile endocrine.

Terenul nu este indiferent nici cînd factorii patogeni sînt de ordin mecanic. Acelaşi traumatism poate avea efecte diferite asupra osului, după gradul său de porozitate sau de densitate, după bogăţia în apă, în substanţe organice sau minerale. Toate aceste calităţi sînt dependente de glandele endocrine.

Rămîne deci stabilit că endocrinologia este una dintre ştiinţele fundamentale ale medicinii şi că toţi medicii trebuie să se poată orienta satisfăcător în acest domeniu. Dacă pînă în prezent, numai un mic număr de facultăţi au un învăţămînt endocrinologic, acest lucru se datoreşte pe de o parte faptului că endocrinologia este o ramură destul de tînără a biologiei iar pe de altă parte rutinei, care este duşmanul progresului ştiinţific. Dar este neîndoielnic, după părerea mea, că învăţămîntul acestei ştiinţe, va deveni în puţină vreme obligator în toate facultăţile de medicină.



Să spunem acum cîteva cuvinte despre metodele de cercetare în endocrinologie.

O primă metodă este cea morfologică. Este vorba de a deduce funcţionarea glandelor endocrine, după examenul morfologic al individului. Această metodă întrebuinţează de asemenea şi microscopul, cînd este vorba de pildă, de a studia elementele figurate ale sîngelui, de a cerceta histopatologic glandele endocrine înseşi, sau alte organe la bolnavii morţi de o afecţiune endocrină sau la animalele de experienţă etc. O a doua metodă este cea chimică. Studiul metabolismului bazal, al glicemiei pe nemîncate sau postprandiale, al glicemiei adrenalitice, studiul calcemiei, lipemiei, proteinemiei etc. duce de asemenea la concluzii importante privind funcţia glandelor endocrine. Se poate apropia de analizele precedente, cercetarea reacţiei lui Abderhalden şi examenul interferometric, în ciuda valorilor relative pe care le putem obţine.

Metoda ideală, ar fi determinarea cantitativă şi calitativă a hormonilor—hormonemia. Dar acest studiu este încă departe de perfecţiunea necesară. Examenul chimic nu se va mărgini însă la studiul sîngelui.

Alte umori, ca lichidul cefalorahidian, saliva și mai ales urina trebuie cercetate din punct de vedere al modificărilor fizio-chimice și mai ales în ceea ce privește conținutul lor în hormoni.

În sfîrșit, la bolnavii care mor și la animalele de experiență examenul chimic se va extinde și asupra diferitelor organe și țesuturi.

Examenul fiziologic (și fiziopatologic) va trebui să stabilească capacitatea funcțională a unui individ sau animal de experiență, în ceea ce privește diferitele organe, aparate, sisteme și țesuturi.

Mijloacele clinice uzuale și cele de laborator vor servi pentru asemenea cercetări.

Vom recurge de asemenea la analize de laborator, cînd va fi vorba de a cerceta acțiunea diferitelor extracte de organe sau uneori la indivizi în timpul diferitelor faze ale bolilor endocrine.

Va trebui să studiem amănunțit psihologia indivizilor cărora avem să le stabilim constituția sau diagnosticul endocrin. Metodele pe care le-am indicat se vor aplica de asemenea la animalele cărora li s-au extirpat unul sau mai multe organe endocrine, care au primit extracte de organe sau asupra cărora am practicat experiențe combinate pentru a realiza sindroame endocrine complexe.

Cele expuse pînă acum ne arată partea considerabilă ce revine cercetărilor de laborator în studiile endocrinologice.

Deci, din punct de vedere morfologic, aceste laboratoare trebuie să fie utilate cu toate instrumentele necesare cercetărilor antropologice pe de o parte și cele histologice și histopatologice pe de alta.

Aceste laboratoare vor trebui să aibă toate aparatele și reactivii necesari pentru studiul fizic, chimic și fizico-chimic al sîngelui, umorilor, organelor și țesuturilor.

Nici o altă ramură a medicinii, nu are mai multe sarcini în extinderea și aprofundarea analizării fenomenelor vieții, decît endocrinologia.

Endocrinologul trebuie să știe să privească și să cerceteze ca să spunem așa, toate transformările, toate modificările ce se produc în constituenții morfologici fizici și chimici ai celulelor și interstițiilor intercelulare și țesuturilor în general.

Este de înțeles în ce măsură trebuie să fie utilate laboratoarele și cum trebuie educat însăși endocrinologul și ajutoarele lui.

Studiul fiziologic și farmacodinamic al hormonilor, modificările diferitelor funcțiuni după extirparea uneia sau alteia din glandele cu secreție internă, vor cere de asemenea un utilaj special pentru laboratoarele catedrei de endocrinologie și trebuie să adăugăm, fără a insista însă, că trebuie să facem același lucru și pentru cercetările psiho-fiziologice.

Știm bine că se poate să ni se reamintească de criza financiară, sau să ni se spună că diferitele cercetări de care vorbim, ar putea fi urmărite în laboratoarele existente.

Dar este evident că aceste obiecții, nu pot avea decît o valoare relativă.

Romînia are resurse suficiente pentru a face faţă acestei datorii imperioase, care este promovarea cercetărilor ştiinţifice.

Pe de altă parte, laboratoarele existente nu sînt nici ele atît de bogate pentru a putea da ospitalitate şi cercetătorilor care lucrează în domenii înrudite.

ПРЕДМЕТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭТОЙ НАУКИ. МЕТОДЫ. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Настоящая работа является текстом вступительной лекции курса эндокринологии при Бухарестском медицинском факультете. Автор определяет эндокринологию как науку, занимающуюся морфологическим и клиническим изучением эндокринных желез, патологией, физиологией и биохимией этих органов; она изучает также терапевтические применения продуктов их секреции или их экстрактов.

Автор делает затем обзор наиболее известных эндокриных а-, гипо- и гиперфункциональных синдромов, а именно: синдромов щитовидной железы, околощнтовидных желез, вилочковой железы, гипофиза, надпочечников, половых желез, поджелудочной железы и т. д.

Автор подчеркивает, что эти синдромы являются лишь крайними членами ряда, охватывающего лиц, считающихся нормальными, но которые больше приближаются к той или другой крайности, и уточняет понятие о конституции или предрасположении, считая наследственность доступной терапевтическим методам. Автор подчеркивает вескость (хотя бы в виде рабочей гипотезы) утверждения Броун — Секара, что «каждый орган, каждая ткань, каждая клетка обладают внутренней секрецией». Производится обзор, в свете этого учения, ряда менее хорошо уточненных эндокринных синдромов.

Показывается значение органогенетической гормонотерапии, роль эндокринологии в определении соматопсихической конституции. Рассматриваются проблемы, выдвигаемые исторической эндокринологией, палеоэндокринологией, и отмечается значение изучения эндокринных желез для педагогики, криминологии, зоотехники, фармацевтического производства и т. д.

Автор утверждает, что эндокринология, по глубине изучаемых проблем, является, с одной стороны, меднцинской специальностью, а с другой — основной дисциплиной медицины как физиология, морфология или биохимия, которую не может игнорировать ни один врач.

Далее производится обзор методов изучения эндокринологии: морфологического, химического, физиологического и психологического.

OBJET DE L'ENDOCRINOLOGIE. RÉALISATIONS ET PERSPECTIVES DE CETTE SCIENCE. MÉTHODES. ORGANISATION DE L'ENSEIGNEMENT ENDOCRINOLOGIQUE

RÉSUMÉ

Ce chapitre constitue le texte de la leçon inaugurale du cours d'endocrinologie de la Faculté de Médecine de Bucarest. L'auteur définit l'endocrinologie comme la science qui s'occupe de l'étude morphologique et clinique des glandes endocrines, de la pathologie, physiologie et biochimie de ces organes, et qui étudie les applications thérapeutiques de leurs produits de sécrétion ou de leurs extraits.

L'auteur fait ensuite une revue des syndromes endocriniens a-, hypo- et hyperfonctionnels les plus connus : thyroïdiens, parathyroïdiens, thymiques, hypophysaires, surrénaux, gonadiques, pancréatiques, etc.

Il insiste sur le fait que ces syndromes ne représentent que les extrêmes de la série, renfermant des individus considérés comme normaux, mais se rapprochant plus d'une extrémité ou de l'autre ; l'auteur précise la notion de constitution ou de terrain, qu'il considère comme une hérédité accessible à nos méthodes thérapeutiques. Il insiste sur le fait que l'affirmation de Brown-Séquard : «chaque organe, chaque tissu, chaque cellule a une sécrétion interne» est valable, au moins en tant qu'hypothèse de travail. Il passe en revue, à ce point de vue, une série de syndromes endocriniens moins bien précisés.

On relève l'importance de l'opothérapie organogénétique, ainsi que le rôle de l'endocrinologie dans la détermination de la constitution somato-psychique. On montre les problèmes qui se posent pour l'endocrinologie historique, la paléo-endocrinologie, et on insiste sur l'importance de l'étude des glandes endocrines pour la pédagogie, la criminalistique, la zootechnie, l'industrie des médicaments, etc.

L'auteur affirme que l'endocrinologie est, d'une part, une spécialité médicale, par la durée et l'étude approfondie des problèmes qu'elle réclame, mais, d'autre part, elle est une discipline fondamentale de la médecine, comme la physiologie, la morphologie ou la biochimie, qu'aucun médecin ne peut ignorer.

On fait ensuite la revue des méthodes d'étude de l'endocrinologie, notamment les méthodes : morphologique, chimique, physiologique et psychologique.

CÎTEVA NOȚIUNI DE ENDOCRINOLOGIE GENERALĂ*

Se poate spune că primul fapt fundamental al endocrinologiei științifice este constatarea făcută de Berthold (1849) și anume că modificările, ce se observă în urma castrației la cocoș, regresează dacă se împlîntă în abdomenul claponului testicule de cocoș. Numai pătrunderea în circulația animalului a unor substanțe plecate din testiculele nou împlîntate şi care lucrînd asupra organismului au făcut să reapară caracterele sexuale la animalul castrat, puteau explica regresiunea modificărilor imprimate în castrație.

Descoperirea bolii lui Addison de către autorul cu același nume (1855), descrierea mixedemului de către Gull (1873), lucrările celebre ale lui Brown-Séquard, începînd cu aceea (1889) în care descrie efectele extractului testicular asupra lui însuşi, la o vîrstă înaintată, constituie alte date din epoca zorilor endocrinologiei.

Numele acestei ramuri a biologiei este dat de Léopold Lévi, care intitulează astfel un volum de lucrări, asupra glandelor endocrine publicat în 1911.

Dar expresia de „secreție internă" a fost întrebuințată mai întîi de genialul fiziolog Claude Bernard (1855) vorbind de trecerea zahărului din ficat în sînge, în anul în care Addison descria boala ce-i poartă numele.

În acest scurt istoric al începuturilor endocrinologiei, nu vom uita un precursor, care cu o intuiție genială a întrevăzut în mod limpede, existența secrețiilor interne.

Este vorba de Théophile Bordeu, care a lucrat pe la mijlocul secolului al XVIII-lea.

Bordeu se exprimă în felul următor:

„Sîngele are calități particulare, cîștigate în țesuturile părților de unde revine.

Consider ca un fapt demonstrat, din punct de vedere medical, această aserțiune asupra emanațiilor continue pe care fiecare organ le trimite în sînge. Sîngele duce cu sine întotdeauna extracte din toate părțile organice,

---

* În colaborare cu Șt.-M. Milcu și M. Goldștein. Publicat în *Manualul de endocrinologie*, vol. I, București, 1937, p. 7.

pe care încă odată, nimeni nu mă va face să le socotesc ca inutile pentru acordul vieții în total.

Prin intermediul acestor corpusculi așa de variați, natura lucrează la operațiile ei cele mai prețioase, creșterea corpului și conservarea lui".

Dar ce sînt secrețiile interne?

După definiția lui Starling, aceste substanțe care au fost numiți hormoni excită pe cale chimică *(chemical messenger)* o anumită funcție (ormao=excit). Secretina intestinală a fost dată ca exemplu tipic. De fapt însă secrețiile interne excită unele funcții și inhibă altele.

Scharpey Schaffer a rezervat numai pentru produsele ce excită, numele de hormoni, dînd celor inhibitoare, pe acela de haloni (halao=opresc).

Trebuie să remarcăm, că aceeași substanță poate excita o funcție și inhiba alta, așa încît diviziunea aceasta nu are decît o valoare relativă.

Pe de altă parte, Gley împarte produsele de secreție internă în hormoni propriu-ziși, substanțe ce dezlănțuie la distanță o anumită funcție; hormozoni, substanțe cu acțiune morfogenetică, și parhormoni, substanțe de dezintegrare, care excită anumite funcții. Din această categorie fac parte ureea, stimulatoarea diurezei, bioxidul de carbon, care excită centrii respiratori etc.

Diviziunea în hormoni și harmozoni nu are după noi, decît o valoare relativă, deoarece unul și același hormon, tiroxina de exemplu, exercită și funcții excitante la distanță, asupra circulației schimburilor gazoase etc., precum și o acțiune morfogenetică.

Semnalăm din contră, interesul ce trebuie dat unor produse de metabolism care lucrează ca niște adevărați hormoni, ceea ce arată că acești așa-numiți parhormoni, nu diferă esențial de hormonii unanim recunoscuți ca atare. Nu există deci o deosebire fundamentală între hormoni și unii metaboliți. Faptul concordă cu ideile lui Bordeu deja menționate.

În ceea ce privește latura morfologică, Gley cere următoarele caractere pentru a clasa un organ ca o glandă cu secreție internă: *a)* o structură specială, *b)* realizarea unui sindrom afuncțional prin extirparea organului respectiv, *c)* punerea în evidență a produsului de secreție în sîngele venei respective. Ulterior, a cerut același lucru și pentru sîngele arterial.

Nu toți autorii sînt însă de acord, asupra necesității absolute de a satisface aceste exigențe pentru ca un organ să poată fi privit ca endocrinian. Placenta și ovarul par a secreta *ginekhormonul* sau foliculina, cu toată deosebirea lor de structură. Această substanță se produce, pe cît se pare, și în organismul vegetal.

Amintim aici că după Brown-Séquard, fiecare organ, țesut sau celulă, posedă o secreție internă.

Oricum ar fi glanda endocrină tip, poate fi privită din punct de vedere histologic, ca fiind formată dintr-un număr de celule parenchimatoase, ce se află înglobate într-o bogată rețea de capilare și de țesut conjunctiv fin. Paratiroidele, insulele Langerhans, lobul anterior al hipofizei, corticosuprarenala, pot fi considerate ca tipice din acest punct de vedere.

Glanda tiroidă din contră, cu foliculii ei plini de coloid și cu posibilitatea unei funcții bipolare a celulelor sale, trebuie să fie considerată, din

punct de vedere morfologic, mai de grabă ca intermediară între glandele exo- și cele endocrine.

Ficatul și testiculul, deși diferite ca structură, pot fi privite sub același aspect.

În ce privește calea pe care merge secreția internă, trebuie să luăm în considerație pe cea sanguină și limfatică și vom vorbi atunci de o angiocrinie (hemoangiocrinie, limfangiocrinie). Unele produse de secreție vin în contact direct cu substanța nervoasă (fibre sau celule) și în asemenea cazuri trebuie să vorbim de neurocrinie.

În sfîrșit, secreția hipofizară trece în parte, în lichidul cefalorahidian și putem vorbi împreună cu Collin, de o hidrencefalocrinie.

O altă problemă interesantă, din punct de vedere morfologic, este aceea a caracterelor, care indică starea de repaus sau de activitate, a unui organ endocrin.

Pentru glanda tiroidă, înălțimea celulelor, bogăția lor în mitocondrii, prezența unui coloid fluid, eventualele picături de secreție cromofobă, în contact direct cu celulele, bogăția capilarelor, pledează pentru o intensă activitate, pe cîtă vreme celulele turtite, coloidul dens, circulația puțin activă, indică starea de repaus.

Pentru glandele suprarenale, unii autori consideră bogăția în lipoizi, ca un semn de activitate intensă, alții afirmă contrariu.

Considerații analoge se pot face și pentru alte glande endocrine.

Oricum ar fi, împreună cu Pende, trebuie să admitem aspecte ce indică o abundență de secreție și altele care vorbesc pentru o abundență de excreție, ambele procese putînd fi sau nu, combinate.

În ce privește natura chimică a hormonilor, ea este foarte variabilă. Unii din ei sînt azotați și pe cît se pare de natură proteică sau polipeptidică, alții sînt reprezentați de molecule azotate mai simple (adrenalina, tiroxina), și în sfîrșit, alții se apropie de steroli fiind în tot cazul, constituiți numai din CO și H.

Astfel de substanțe sînt *ginekhormonul,* luteohormonul, cortina etc.

Din punct de vedere fizic, unele secreții interne sînt termostabile: tiroxina, *ginekhormonul,* hormonii retrohipofizari etc., altele, ca cei mai mulți hormoni anterohipofizari, sînt din contră, termolabili. În sfîrșit, unii hormoni sînt hidrosolubili: insulina, tiroxina, hormonii lobului anterior al hipofizei etc.; alții ca *ginekhormonul,* luteohormonul, androhormonul sînt liposolubili. Hidro- și liposolubilitatea pot coexista, deși una din aceste calități, poate predomina asupra celeilalte.

O altă problemă de endocrinologie generală este aceea a raporturilor dintre vitamine și hormoni. Simptomele avitaminozelor amintesc în mod considerabil, pe acelea ale insuficiențelor hormonale. S-au putut descrie de asemenea hipervitaminoze, analoge cu sindroamele hiperhormonale.

Totuși unii autori ca Fiessinger s-au ridicat în contra acestei apropieri. Pentru el, hormonii stabilesc raporturi între două organe, pe cîtă vreme vitaminele completează un regim alimentar echilibrat. De fapt însă, nu există o opoziție între aceste două activități și se poate spune despre hormoni, ceea ce s-a afirmat despre vitamine și invers.

Randoin afirmă că o vitamină poate fi produsă în organismul unor specii, reprezentînd atunci un hormon în sensul strict al cuvîntului și este absolut necesar a fi introdusă dinafară la alte specii, pentru care rămîne o vitamină în accepțiunea comună a cuvîntului.

Cît de apropiate consideră Randoin, hormonii de vitamine, se vede și din faptul că a introdus în știință, pentru acestea din urmă, numele de „exhormoni“ cu alte cuvinte, de hormoni veniți dinafară. De altfel Marañón a ridicat problema acestei origini și pentru hormonii sexuali.

O altă problemă se referă la cantitatea de hormoni necesară organismului pentru un anumit timp.

Această cantitate este în genere mică. Astfel Boothby și Baldes, admit că organismul are nevoie de 5—8 mg de tiroxină pentru a nu prezenta semnele insuficienței tiroidiene. Adrenalina lucrează și în proporție de 1/1 000 000.

Se pune însă întrebarea, dacă acțiunea unui hormon este în raport cu cantitatea acestuia. Pezard, un elev a lui Gley, a susținut și Gley a admis, cel puțin pentru hormonii genitali, așa-zisa lege „tot sau nimic“.

Ar fi necesară deci, o anumită cantitate de hormoni sub care efectele nu se mai produc. O creștere a acestei cantități nu ar mări efectele specifice.

Legea aceasta, nu este desigur aplicabilă pentru tiroidă, unde găsim toate gradele scăderii sau creșterii metabolismului bazal.

Cercetările lui Benoit, acelea ale unuia din noi, împreună cu Ballif și Știrbu, impun toate rezervele relativ la valabilitatea ei pentru hormonii glandelor genitale.

Pezard a introdus de asemenea noțiunea de „prag cantitativ“. Același hormon lucrează într-o anumită cantitate minimală, pentru a dezlănțui o funcție, un caracter morfologic etc., fiind nevoie de o altă cantitate pentru alte funcții sau alte caractere morfologice.

Am vorbit noi înșine, de *hormonofilie* sau de *hormonopexie,* unele țesuturi putînd fixa mai ușor și în cantitate mai mare unii hormoni decît altele.

Desigur, aceste însușiri țin de gradul solubilității hormonilor în substanțele ce constituie diferitele tipuri celulare. Hormonii liposolubili se vor fixa mai ușor în celulele bogate în lipoizi.

Fixarea hormonilor genitali în centrii nervoși se poate explica în acest fel.

Cei mai mulți hormoni sînt vărsați în sînge, acesta putînd fi considerat ca un vector hormonal.

Dar aici trebuie să ridicăm problema dacă sîngele este un vector hormonal numai prin plasmă sau și prin hematii și leucocite. Cele zise mai sus, pledează pentru ultima posibilitate. Hematiile în special, au probabil și rolul de vector al hormonilor liposolubili.

O mare problemă de endocrinologie generală este aceea a raporturilor hormonilor cu sistemul nervos.

Este indiscutabil că hormonii lucrează asupra sistemului nervos al vieții vegetative și al celei de relație și probabil, că lucrează direct, asu-

pra ambelor sisteme care la rîndul lor, influențează activitatea glandelor endocrine.

Un fapt de o deosebită importanță, care reiese din cercetările recente este, că în timpul funcționării sistemului nervos se produc în acest sistem sau în aparatele terminale anumiți hormoni ca acetilcolina și simpatina și că transmisia nervoasă se face pe cale hormonală.

O altă noțiune de endocrinologie generală ce trebuie menționată, este aceea a corelațiilor interglandulare. Aceste corelații pot fi sinergice sau antagoniste. Între aceleași glande, corelațiile pot fi sinergice pentru unele funcții și antagoniste pentru altele.

Insulina și parathormonul sînt doi hormoni sinergici, tiroxina și foliculina pot fi dați ca exemple de hormoni antagoniști.

În ce privește natura acestor corelații, ea poate fi variabilă și de cele mai multe ori incomplet elucidată.

Putem concepe ca hormonii să se influențeze direct și să lucreze în mod sinergic sau antagonist, asupra sistemului nervos, sau a unei anumite substanțe din sînge. Antagonismul tiroovarian pare a se explica, în parte cel puțin, după cercetările pe care unul din noi le-a făcut împreună cu Constanța Parhon-Ștefănescu și I. Ornștein, prin influența în sens contrar, pe care tiroxina și foliculina, o exercită asupra colesterolemiei, sau asupra metabolismului colesterolic în general.

În ce privește metodele de examen în endocrinologie avem de notat că unele din ele sînt directe, altele indirecte.

Vom recurge la examenul fizic și morfologic, examinînd după împrejurări glandele, prin inspecție, palpație, ascultație, radiografie sau conchizînd la funcția glandelor după aspectul morfologic al organismului. Examenul metabolismului bazal, cel biochimic al sîngelui, al umorilor și al țesuturilor, precum și cercetarea hormonilor în sînge, urină, salivă, lichidul cefalorahidian etc. ne va da de asemenea indicații prețioase.

Examenul excitabilității nervoase, a ritmului cardiac și respirator, a presiunii sanguine, al funcțiilor digestive, renale, precum și a ciclului genital etc., ne vor servi de asemenea. Putem spune același lucru și despre diferitele funcții psihice, ideative, și mai ales afective, despre viteza proceselor psihice etc.

În ceea ce privește semnificația tulburărilor funcțiilor endocrine, clasificarea cea mai rațională ni se pare aceea care împarte sindroamele în a- hipo- și hiperfuncționale. S-a vorbit adeseori, de sindroame disfuncționale. Dar noțiunea de disfuncție este destul de obscură. Este drept că putem să concepem o disfuncție, în sensul că o anumită glandă secretă hormoni sub o formă chimică modificată. Această posibilitate nu este încă demonstrată.

Pentru glandele ce secretă mai mulți hormoni (ca lobul anterior al hipofizei) putem concepe că unii hormoni pot fi secretați în minus, alții în exces sau în cantitate normală. În acest caz însă ni se pare mai precis a vorbi despre *sindrom de disociație* sau de *dizarmonie funcțională*.

În ceea ce privește natura acțiunilor hormonale, ea poate fi de ordine catalitică, după Kendal care a susținut aceasta pentru glanda tiroidă,

bazat în special, pe micile cantități active. Evident că, o altă posibilitate de acțiune nu este exclusă. Acțiunea lor se exercită în parte, prin intermediul sistemului nervos, dar și direct asupra țesuturilor. Hormonii sînt activi atît asupra ființelor unicelulare cît și asupra vegetalelor, deci își exercită acțiunea în afara existenței sistemului nervos.

Mai este necesar să spunem cîteva cuvinte asupra acțiunii terapeutice a hormonilor sau extractelor glandulare.

S-a vorbit despre o opoterapie excitantă. O astfel de acțiune, pare să aibă loc cînd întrebuințăm doze mici. Acestea par a excita, glanda generatoare a acestor hormoni.

Astăzi, terapeutica substitutivă este indiscutabilă. Extractul glandular, sau mai precis hormonul introdus în organism, înlocuiește pe cel absent.

Dozele mari de hormoni, par însă a exercita, de cele mai multe ori, o acțiune inhibitoare (mergînd pînă la atrofie), asupra organului respectiv, fapt ce va trebui să fie luat în considerație, cînd se face opoterapie substitutivă.

O altă modalitate a opoterapiei, este aceea inhibitoare. Spre exemplu cînd tratăm sindroamele hipertiroidiene cu extracte ovariene sau cu insulină.

În sfîrșit, trebuie să menționăm aici și opoterapia organogenetică, cînd căutăm să determinăm creșterea unui alt organ glandular, printr-un extract glandular. Injectăm spre exemplu, hormonul gonadotrop pentru a determina dezvoltarea glandelor genitale, hormonul tireotrop pentru a determina creșterea glandei tiroide etc.

Aici se ridică însă problema antihormonilor.

S-a admis multă vreme, că hormonii nu determină formarea de anticorpi. S-a văzut însă, de curînd, că acțiunea hormonului tireotrop spre exemplu, încetează complet, dacă se repetă administrarea lui parenterală. Collip și alți autori, admit astăzi, că aceasta se datorește formării antihormonilor.

O altă problemă este aceea a specificității hormonilor.

Este dovedit faptul că hormonii unei specii lucrează și asupra animalelor din altă specie. Deci nu există specificitate pentru hormoni.

Totuși, sînt încă rezerve de făcut, dacă toți hormonii sînt identici la diferitele specii. De asemenea, se poate ridica problema dacă unele caractere ale speciilor animale sau vegetale, nu țin de prezența unor hormoni speciali, sau de acțiunea hormonilor comuni diferitelor specii, asupra unui substrat propriu acestora.

De asemenea, dacă unii hormoni influențează în mod predominant o anumită funcție, spre exemplu tiroida asupra metabolismului bazal, paratiroida asupra metabolismului calciului, nu trebuie să tragem concluzia că aceasta este singura lor acțiune, deși unele funcții pot fi considerate ca fundamentale, iar altele ca rezultînd din această funcție, deci reprezentînd adevărate corolarii.

Oricum ar fi, mai multe glande acționează sinergic sau antagonist, la menținerea unei funcții. Tiroida nu este singura glandă care influențează metabolismul bazal, nici paratiroida singura care influențează me-

tabolismul calciului. Tot astfel insulina nu este singurul hormon ce influențează metabolismul zahărului.

Mai adăugăm, că acțiunea hormonilor variază nu numai în raport cu cantitatea lor ci și cu starea prealabilă a organismului, cu funcționarea altor hormoni, cu echilibrul acidobazic, cu cantitatea anionilor și cationilor din țesuturi (Zondek), cu mediul ambiant etc. S-a admis de asemenea (St. György și G. Popovici) o acțiune difazică pentru hormoni.

Reținem de asemenea noțiunea de „incretorezistență", prin care unii hormoni rămîn inactivi deși cantitatea lor este suficientă, sau chiar crescută, pentru funcționarea în condiții normale.

Anumite leziuni nervoase, prezența în exces a altor hormoni sau condiții încă neelucidate, pot explica această incretorezistență. Cazurile de insulinorezistență sînt exemple tipice din acest punct de vedere.

НЕКОТОРЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор делает краткий исторический обзор эндокринологии, начиная с первого опыта Бертольда, который отметил у петуха обратное развитие изменений, вызванных кастрацией, после подсадки семенника от животного того же вида. Далее цитируется описание болезни Аддисона и микседемы в 1855 и 1873 годах. Термин эндокринология был создан в 1911 году Леопольдом Леви, а выражение внутренняя секреция — Клодом Бернаром.

Первым предвидевшим существование внутренних секреций является Теофил Борде, в середине XVIII века.

Старлинг назвал гормонами вещества, возбуждающие химическим путем определенную функцию.

Шарпей Шаффер дал возбуждающим продуктам секреций название гормонов, а подавляющим название галонов (гр. χαλάω).

Автор считает, что эта классификация, так же как классификация Глея (гормоны, гормозоны и паргормоны), является искусственной, так как одни и те же вещества могут быть отнесены к нескольким категориям. Он не считает также абсолютно необходимыми установленные Глеем условия для признания какого-либо органа эндокринным (особое строение, возникновение какого-либо афункционального синдрома вследствие экстирпации, выявление продукта секреции в крови соответствующией вены). Автор склонен считать, что, как утверждает Броун-Секар, каждый орган, каждая ткань и каждая клетка обладают внутренней секрецией. Описываются затем пути переноса гормонов: гемоангиокриния, лимфоангиокриния, нейрокриния, гидроэнцефалокриния. Указываются особенности, по которым можно установить, нахо-

дится ли эндокринная железа в состоянии покоя или в периоде деятельности.

Химическая структура гормонов различна. Она белковая, азотистая, или небелковая, стериновая и т. д.

Различия между гормонами и витаминами не абсолютны.

Автор восстает против применения в эндокринологии закона «все или ничего». Он определяет понятие гормонофилии (гормонопексии), которую связывает с растворимостью гормонов.

Связь гормонов с нервной системой известиа и даже химические медиаторы (ацетилхолин и симпатин) считаются гормонами. Определяются понятия о межжелезистых соотношениях, об антагонистических или синергидных гормонах.

Эндокринные расстройства разделяются на гипо- и гиперфункциональные синдромы. В случае желез, выделяющих несколько гормонов, говорят иногда о диссоциативных сниндромах. Гормонотераиия бывает 3 видов : заместительная, тормозящая и органогенетическая.

Ставится вопрос об антигормонах, специфичности гормонального действня, инкретоустойчивости и т. д.

QUELQUES NOTIONS D'ENDOCRINOLOGIE GÉNÉRALE

RÉSUMÉ

L'auteur fait un bref historique de l'endocrinologie, à partir de la première expérience de Berthold, qui a observé que les modifications consécutives à la castration du coq involuent par suite de l'implantation d'un testicule du même animal. Il cite ensuite les descriptions de la maladie d'Addison et du myxœdème, faites en 1855 et 1873. Le terme d'endocrinologie a été créé par Léopold Lévy (1911) et l'expression «sécrétion interne», par Claude Bernard.

Le premier qui ait entrevu l'existence des sécrétions internes fut cependant Théophile Bordeu, vers le milieu du XVIII[e] siècle.

Starling a donné le nom d'hormones aux substances qui, par voie chimique, excitent une certaine fonction.

Scharpey Schaffer a réservé aux produits excitateurs, le nom d'hormones et aux substances inhibitrices, le nom de halones (*halao* = j'arrête). L'auteur considère cette classification, ainsi que celle de Gley (hormones, hormosones et parhomones), artificielle, les mêmes substances pouvant s'encadrer dans plusieurs catégories. De même, selon lui, les conditions établies par Gley pour qu'un organe puisse être considéré endocrinien (structure spéciale, réalisation d'un syndrome afonctionnel par l'extirpation de l'organe respectif, mise en évidence du produit de sécrétion dans le sang de la veine respective) ne sont pas absolument nécessaires. L'auteur est enclin à croire que chaque organe, chaque tissu et chaque cellule — ainsi que l'affirme Brown-Séquard — a une sécrétion interne. Il montre ensuite

la voie de véhiculation des hormones et décrit l'hémangiocrinie, la lymphangiocrinie, la neurocrinie, l'hydrencéphalocrinie. Il expose les caractères qui indiquent si une glande endocrine est au repos ou en action.

La structure chimique des hormones est variable : protéique, azotée, ou non protéique, stérolique, etc.

Les différences entre les hormones et les vitamines ne sont pas absolues.

L'auteur combat l'application de la loi du «tout ou rien» en endocrinologie. Il définit la notion d'hormonophilie (hormonopexie), qu'il rattache à la solubilité des hormones.

Les rapports entre les hormones et le système nerveux sont connus, et même les médiateurs chimiques (acétylcholine et sympathine) sont considérés comme des hormones. On définit les notions de corrélations interglandulaires, d'hormones antagonistes ou synergiques.

Les troubles endocriniens sont groupés en syndromes hypo- et hyperfonctionnels. Lorsqu'il s'agit de glandes qui sécrètent plusieurs hormones, on parle quelquefois de syndromes de dissociation. Il y a trois sortes d'opothérapie : substitutive, inhibitrice et organogénétique.

L'auteur pose le problème des antihormones, de la spécificité de l'action hormonale, de l'incrétorésistance, etc.

PROBLEMELE ACTUALE ALE ENDOCRINOLOGIEI *

Printre disciplinele științifice care și-au adus contribuția în arta vindecării, endocrinologia este cu siguranță una dintre ultimile venite, dar nu și cea mai puțin importantă.

Dimpotrivă, aportul ei nu se poate compara decît cu cel al bacteriologiei, care și-a adus strălucita contribuție la înțelegerea naturii unui mare număr de boli. Rolul infecțiilor în patologie este considerabil. Rolul bacteriologiei în prevenirea și tratarea infecțiilor este la fel de mare.

Endocrinologia, clarifică noțiunea de teren, de constituție normală sau patologică, care toate ne erau pînă în ultimul timp aproape complet de neînțeles.

Ne face să înțelegem, mai bine decît orice altă ramură a biologiei, motivele diferențelor individuale, mecanismul, a ceea ce numim constituția somato-psihică, și ne permite studierea și înțelegerea felului de a fi, a comportării indivizilor, copii sau adulți, în școală sau societate.

Această știință tînără ne arată mecanismul funcționării organelor, a morfogeniei, a interrelațiilor organismului, a reacțiilor sale față de mediul exterior.

Tulburările funcțiilor endocrine, stau la baza unui mare număr de procese patologice și nu pare excesiv să ne gîndim că nu există un singur proces, fără un coeficient endocrin.

Un mare număr de sindroame, asupra cărora nu voi insista, sînt expresia directă a insuficienței sau a excesului de secreție internă. Extirparea sau tratamentul cu extrase de organe sau cu hormoni, a realizat pe de altă parte, o serie întreagă de sindroame experimentale, avînd de cele mai multe ori corespondențele lor clinice.

S-au izolat din glandele endocrine, substanțe active care au adus o contribuție considerabilă în terapeutică, permițînd vindecarea sau cel puțin menținerea în viață a unor bolnavi, înainte condamnați la moarte rapidă.

---

* Comunicare prezentată la deschiderea primului Congres de endocrinologie din București, iunie 1939. Publicată în Bull. Mém. Soc. roum. endocr., 1939, t. 5, p. 205.

S-a determinat constituţia chimică a acestor substanţe şi unele dintre ele au fost preparate pe cale sintetică, ceea ce a pricinuit dispariţia atmosferei de mister care învăluia majoritatea fenomenelor vieţii.

S-au înlăturat barierele care păreau să existe între noţiunile de vitamine, fermenţi, metaboliţi, sau chiar ioni.

Ce cîmp imens a fost desţelenit, şi ce perspective minunate se deschid în faţa noastră! Dar opera gigantică întrevăzută cu destulă claritate de Bordeu, presimţită de cei vechi şi inaugurată în mod deliberat de Berthold, Claude Bernard, Brown-Séquard şi succesorii lor, este departe de a fi încheiată.

În cele ce urmează, ne propunem să redăm în linii mari, noile probleme care se pun şi noile direcţii ale cercetărilor.

Ni s-a părut, că o astfel de expunere este necesară la deschiderea unui congres de endocrinologie care ar putea reprezenta începutul unei noi perioade de cercetări şi va putea da poate, un nou impuls în dezvoltarea acestei ştiinţe atît de frumoasă, atît de nouă şi atît de interesantă.

Endocrinologia vîrstelor (ilikiendocrinologia) ar constitui unul din cele mai interesante obiecte de studiu. Este cert că glandele endocrine nu funcţionează în acelaşi fel la toate vîrstele.

Tiroida embrionară se apropie prin structura ei de paratiroide. Oare se poate spune acelaşi lucru şi despre funcţia ei?

Nu ne este destul de bine cunoscut echilibrul hormonal la diferite vîrste. Există o curbă vitală a diferitelor glande endocrine bine studiate, mai ales pentru tiroidă. Dar fără îndoială că ea există şi pentru alte glande. Faptul este evident pentru timus, pentru testicule, şi mai mult încă pentru ovare.

Care este semnificaţia precisă a acestor curbe şi a răsunetului lor hormonal?

Bătrîneţea este în special interesantă de studiat din punct de vedere endocrin. În ce măsură sînt simptomele ei în legătură cu fenomenele de deficit sau hiperfuncţie endocrină? Se pot corecta fenomenele îmbătrînirii, prin intervenţii endocrine şi în ce măsură? Se poate prelungi viaţa prin astfel de intervenţii? Prin vitamine, enzime sau acizi aminaţi?

În ceea ce priveşte cealaltă extremitate a vieţii, cea embrionară şi fetală, endocrinologia ridică probleme de cel mai viu interes.

Este cazul să ne întrebăm în ce epocă a existenţei, hormonii încep să intervină în dezvoltarea noii fiinţe.

Se pare că este vorba de un proces neîntrerupt care se continuă de la părinţi la copii. Dezvoltarea glandelor genitale, ovare şi testicule, deci ovulaţia şi spermatogeneza depind de hipofiză şi de alte glande endocrine. Primele faze de dezvoltare ale ovulului (expulzarea globulilor polari) au loc sub influenţa hormonului gonadotrop B.

Acesta din urmă, corpul galben matern şi placenta sînt necesare pentru menţinerea sarcinii.

Am atras de mult atenţia, asupra rolului glandelor endocrine în viaţa embrionară şi fetală.

În prima noastră lucrare de ansamblu despre secreţiile interne [1]) studiind între alte tulburări de dezvoltare, displazia periostală şi distrofia ţesutului elastic, am emis ipoteza că aceste distrofii ar putea fi în legătură cu tulburările endocrine şi că secreţiile interne ar putea avea un rol foarte important în timpul vieţii embrionare şi fetale.

Mai tîrziu (1913) am revenit asupra acestei probleme, susţinînd că, glandele endocrine joacă un rol important în organogeneză.

Din acest punct de vedere, dezvoltarea glandei mamare condiţionată de ovare este un exemplu impresionant.

Mai multe fapte privind mai ales dezvoltarea organelor în legătură cu funcţiile glandelor genitale, pledează în acelaşi sens. Astfel, dezvoltarea crestei cocoşului paralel cu dezvoltarea testiculelor şi atrofierea crestei după extirparea testiculelor, este un exemplu grăitor. Tot atît de demonstrativă este şi dezvoltarea organelor genitale externe la femeie, în legătură cu ovarele. Creasta cocoşului este un organ care apare după ieşirea din ou. Ceea ce numim dezvoltare, este în realitate o perioadă care se prelungeşte mult după viaţa intrauterină.

Organele se formează sau ajung la dezvoltarea lor completă, cînd devin necesare organismului. Glanda mamară, nu este necesară decît în perioada cînd organismul feminin este potrivit pentru fecundaţie şi capabil să dea naştere descendenţilor. În această perioadă mamelele cresc şi ajung la volumul de la pubertate. Aceste organe se măresc şi mai mult în timpul sarcinii. Dezvoltarea lor se produce întîi sub influenţa funcţiei ovariene şi apoi a celei placentare. Castraţia prepuberală împiedică creşterea glandelor mamare.

Plecînd de la acest exemplu m-am întrebat (în 1931) dacă este vorba în acest caz de un fenomen izolat sau dacă nu reprezintă mai degrabă expresia unei legi generale. Exemplele mai sus-citate pledează mai de grabă în acest din urmă sens. De atunci, am revenit de mai multe ori asupra rolului glandelor genitale în organo- şi histogeneză.

Rolul tiroidei în metamorfoza batracienilor, a fost constatat de Nerking (1905) şi mai ales bine stabilit, după cercetările lui Gudernatsch.

Mai recent, alte fapte au confirmat acest mod de a vedea. Astfel, s-au putut izola din lobul anterior al hipofizei, substanţe cu acţiune gonadotropă, suprarenotropă, tireotropă, paratireotropă, insulinotropă care stimulează creşterea organelor respective.

Se poate într-adevăr obiecta, că în toate aceste cazuri nu este vorba decît de stimularea dezvoltării, unor organe şi nu de însăşi apariţia lor.

În primul rînd, între prezenţa cromozomilor din celulele germinative şi formarea unui organ, există un întreg şir de procese intermediare, care ar trebui analizate; este foarte verosimil că între acestea, unele să fie hormonale.

În ceea ce priveşte glanda mamară în momentul formării acestor germeni, organismul matern şi desigur şi cel fetal sînt inundaţi de foliculină. Aceasta din urmă, ar putea prezida la formarea acestor germeni din punctul de vedere al histogenezei. Amintim de asemenea că extir-

[1]) C. I. Parhon et M. Goldstein, *Les sécrétions internes*, Paris, 1909.

parea tiroidei la mormoloc (ca și a lobului anterior al hipofizei) împiedică metamorfoza și osificarea, în timp ce tratamentul tiroidian exercită din contra o acțiune remarcabilă asupra acestui proces.

Alte organe intervin de asemenea în osteogeneză : paratiroidele, glandele genitale etc. Nu putem insista acum asupra acestei chestiuni, deoarece vrem numai să atragem atenția asupra problemei generale a rolului hormonilor în histo- și organogeneză.

Vitaminele, ca și unele enzime intervin desigur în acest proces.

Studiul rolului tuturor acestor factori în histo- și organogeneză, ar trebui continuat în mod perseverent. Care sînt căile de urmat din acest punct de vedere ?

Studiul filogenezei țesutului sau organului respectiv, trebuie luat în considerație. Țesutul osos nu apare decît la vertebratele la care se găsesc glande endocrine, ce lipsesc nevertebratelor.

Este logic să credem că lipsa lor împiedică formarea țesutului osos. Același lucru este valabil și pentru țesutul muscular și nervos.

Sistemul muscular se găsește în stare de dezvoltare completă la nevertebrate, cum ar fi insectele, iar țesutul nervos apare foarte devreme în scara filogenetică.

Dar pentru acesta din urmă, dacă hormonii obișnuiți nu-i condiționează apariția, putem afirma că evoluția și diferențierea sa este influențată de aceste substanțe pentru a ajunge la dezvoltarea la care se găsește la mamifere și mai ales la om. Cunoștințele noastre privind idioția mixedematoasă, ne par elocvente din acest punct de vedere.

Același lucru este dovedit și de regresia sau oprirea în dezvoltare a psihicului, în urma tiroidectomiei practicate în copilărie și reluarea dezvoltării sub influența tratamentului tiroidian.

În ceea ce privește dezvoltarea mușchilor, și aceasta este de altfel o problemă generală ; trebuie să ne întrebăm dacă unii hormoni secretați la animalele superioare de organe bine delimitate, nu se produc totuși și în organismul nevertebratelor în celule diseminate în diferite regiuni. Existența adrenalinei pare incontestabilă la multe nevertebrate și unicelulare și este posibil ca același lucru să fie valabil și pentru alți hormoni.

În ceea ce privește dezvoltarea ficatului, rolul placentei sau al hormonilor din ou pare probabil, cu toate că pot interveni și alți hormoni (poate cei care sînt secretați de intestinul embrionar). Este verosimil ca ficatul să joace un rol hormonal în dezvoltarea pulmonară, însă nu putem insista prea mult cu această ocazie. Ne propunem să revenim asupra acestei probleme în comunicările ulterioare.

Deocamdată, vom spune numai că în afară de calea filogenetică de care am vorbit și ontogeneza poate servi pentru a ne da cel puțin indicații, pentru cercetările de viitor.

Organele care apar primele pot vărsa în circulație substanțe avînd un rol mai mult sau mai puțin important în dezvoltarea celor care apar ulterior. Trebuie să ținem seamă și de relațiile circulatorii. Sîngele care vine din placentă (sau din ou), traversează direct ficatul putînd acționa asupra dezvoltării lui. De asemenea, sîngele plecat de la ficat și trecînd prin inimă la plămîni, poate acționa asupra dezvoltării acestor organe.

Va trebui studiată experimental, acţiunea extractelor unor organe asupra dezvoltării altora (extract de placentă asupra ficatului, de ficat asupra plămînului etc).

Acest lucru s-a făcut de altfel, în parte (acţiunea tiroidei asupra metamorfozei, osteogenezei, a foliculinei asupra glandei mamare etc).

Cum am văzut, un mare număr de fapte pledează pentru intervenţia glandelor endocrine sau dacă vrem a hormonilor, în timpul vieţii embrionare şi fetale, în organo- şi histogeneză.

Totuşi, acest rol a fost contestat de Ancel şi elevii săi. Aceşti autori au observat că unii monştri proveniţi din mamifere, sau oameni, pot ajunge la dezvoltare completă, în ciuda lipsei hipofizei, tiroidei sau a ambelor glande. Este vorba de monştrii anencefali, ceea ce implică de la început rezerve asupra dezvoltării sistemului nervos.

Pe de altă parte, elevii lui Ancel, au putut determina la embrionii de păsări agenezia hipofizei şi tiroidei, prin iradieri ale regiunii glandei respective, ceea ce a dus la tulburări ale dezvoltării generale.

Ancel contestă importanţa hormonilor în dezvoltarea embrionilor, cu excepţia intervenţiei hormonilor sexuali în dezvoltarea sexului. În cadrul comunicării a avut rezerve, în ceea ce priveşte intervenţia posibilă a hormonilor materni în dezvoltarea embrionilor la mamifere dar în discuţia care a urmat a fost categoric.

S-a spus că placenta este impermeabilă pentru hormoni. Acest lucru este totdeauna adevărat?

Se poate ca această impermeabilitate, să nu existe decît atunci cînd glandele embrionului sau fătului funcţionează bine şi să dispară cînd acestea nu există sau nu pot funcţiona.

Cît despre embrionii păsărilor, ne pare extrem de probabil că gălbenuşul de ou, mai ales, reprezintă nu numai o mare rezervă alimentară ci şi o rezervă nu mai puţin importantă de fermenţi, vitamine şi hormoni. Această supoziţie este de altfel parţial demonstrată. S-a afirmat prezenţa foliculinei în gălbenuş, în icrele negre etc. Un autor japonez Shikinami, a găsit în gălbenuş o substanţă comparabilă prin acţiunea ei cu insulina.

Problema ar trebui deci studiată în mod aprofundat. S-ar putea ca pe lîngă acestea, sub influenţa schimburilor între ou şi embrion, să apară în ou hormoni proprii, în faza dezvoltării în care devin necesari. Oricum ar fi, noi nu credem că în acest moment, intervenţia hormonilor în viaţa embrionară şi fetală poate fi contestată fără drept de apel.



Pe lîngă această problemă, noi mai semnalăm o alta care trebuie menţionată la ordinea zilei şi anume aceea a relaţiilor între hormoni şi neoplazii.

Credem, că pentru fiecare organ şi ţesut, există hormoni care-i excită dezvoltarea şi alţii care exercită o acţiune inhibitorie. Alături de hormonii cu acţiune mai mult sau mai puţin specifică, pentru un anumit organ, există şi alţii care exercită o acţiune generală (hormonul de creştere antehipofizar de pildă).

Asemănările chimice între unii hormoni și substanțele cancerigene, trebuie de asemenea să fie menționate în acest loc. În tratamentul neoplaziilor, în afara intervenției chirurgicale sau radioterapiei aplicată direct asupra tumorii, ar trebui vizată și glanda cu acțiune excitantă asupra creșterii în general (lobul anterior al hipofizei) sau cu acțiune stimulantă specifică asupra dezvoltării *(ovare pentru cancerul glandei mamare, de exemplu)*. Trebuie să ne gîndim la posibilitatea întrebuințării extractelor glandulare cu acțiune inhibitorie generală sau specifică, deși acest din urmă punct este încă obscur, motiv în plus pentru a continua cercetările.

★

O altă problemă importantă din punct de vedere endocrinologic, este aceea a metabolismelor diferitelor organe, a existenței posibile a hormonilor încă necunoscuți și a rolului hormonal posibil pentru unii metaboliți. Este locul să studiem pentru fiecare organ sau țesut, sîngele care intră și cel care pleacă, din punct de vedere fizic, chimic și biologic (Loeper a făcut deja în parte acest lucru, pentru glanda tiroidă), experimentînd proprietățile sale sau cele ale diferitelor extracte, în ceea ce privește acțiunea lor asupra animalelor, vegetalelor, celulelor cultivate *in vitro* etc.

Un studiu fizico-chimic al diferitelor organe sau țesuturi, în ceea ce privește constituția chimică a protidelor, glucidelor, lipidelor, elementelor minerale, vitaminelor, enzimelor etc., este de asemenea de făcut în mod amănunțit. Va trebui să precizăm asemănările, ca și particularitățile fiecărui organ sau țesut în parte.

Cercetările vor putea să ne facă să înțelegem între altele, apariția hormonilor în glandele lor de origine.

Acest studiu, ar putea contribui la unele tratamente privind regenerarea sau buna funcționare a organelor, mai ales a celor glandulare și să explice unele rezultate opoterapice.

Se afirmă de pildă că, nucleoproteinele din timus și testicule sînt dacă nu identice în orice caz foarte asemănătoare.

În acest mod, se poate înțelege acțiunea tratamentului timic în stimularea dezvoltării testiculelor, ca și regresia timusului sub influența pubertății. Astfel corelațiile timo-gonadice, ar fi mai ușor de înțeles.

★

Între problemele pe care viitorul va trebui să le rezolve, citám pe cel al analizei hormonale a umorilor și țesuturilor organismului. Unele fapte sînt deja dobîndite, dar va trebui continuată cercetarea în scopul de a găsi reacțiile cele mai fine putînd evidenția modificările produse de impresiile lumii exterioare, sau determinate de variațiile individuale etc.

★

O altă mare problemă endocrinologică este aceea a mecanismului de acțiune al hormonilor și a relațiilor lor cu organele sau țesuturile asupra cărora acționează.

Este neîndoielnic faptul, că starea fizico-chimică a acestora din urmă, influențează ceea ce numim hormonotropism sau poate mai bine hormonopexie. Hormonii liposolubili se fixează mai ușor pe elementele bogate în lipide, pe cînd cei hidrosolubili mai greu.

Unii hormoni se vor fixa mai ales pe centri nervoși sau pe nervii periferici. Alții poate pe țesuturile bogate în apă (sau în glucide?) sau în sfîrșit vor influența mai mult sîngele. Dar toate aceste probleme sînt încă foarte puțin clarificate.

Același lucru este adevărat pentru acțiunea reciprocă, simultană sau de succesiune în timp, a enzimelor, hormonilor, vitaminelor etc.

Cunoaștem destul de puțin despre relațiile dintre acțiunea hormonilor și constituția lor chimică și se poate spune același lucru pentru vitamine și enzime.



Cele mai multe din datele furnizate de endocrinologie se referă la regnul animal. Este deci o zooendocrinologie.

Dar, vrem să atragem atenția asupra interesului care ar exista de a fonda o endocrinologie zoologică într-un sens special al cuvîntului, acela de zoologie comparată.

Este vorba de a studia comparativ morfologic, biochimic și fiziologic, glandele endocrine și produșii lor de secreție precum și acțiunea acestora din urmă, la diferite specii de animale vertebrate sau nevertebrate.

Biologia diferitelor specii ar avea, după părerea noastră, foarte mult de cîștigat.

Diversele lor comportări fizice și psihice ar fi poate mai ușor de înțeles. Pe de altă parte, s-ar putea eventual sezisa modul în care mediul ambiant acționează din punct de vedere filo- și ontogenetic. Unele specii au o sexualitate periodică cu intervale de repaus mai mult sau mai puțin mari. Glandele lor genitale suferă variații sezoniere foarte importante.

Durata pauzei este destul de lungă la unele păsări și foarte scurtă la altele, la care numărul de ouă poate fi foarte redus.

Cercetările mele cu S. Athanasiu tind să dovedească, că tiroida iepurelui de cîmp este, cel puțin în timpul iernii, foarte activă, ceea ce poate explica viteza mișcărilor și rezistența lor la frig.

Se pot distinge histologic destul de ușor tiroida cîinelui de a pisicii ca și suprarenalele diferitelor specii.

Endocrinologia zoologică prezintă, după cum se vede, mult interes și ar fi de continuat în această direcție cercetări sistematice.

Dar se poate vorbi și de o fitoendocrinologie. Hormonii există cu certitudine și la vegetale. Rezultate interesante au fost de pe acum obținute din acest punct de vedere și mă voi mulțumi să citez cercetările făcute în Romînia de Solacolu și elevii săi.

Ar fi locul să studiem de altfel, nu numai acțiunea hormonilor vegetali asupra vegetalelor, dar și asupra animalelor, precum și a hormonilor animali asupra plantelor, după cum au făcut de altfel mai mulți autori între care și eu însumi cu Werner și Cahane.

Perspectiva care se deschide în fața noastră, din acest punct de vedere, este de asemenea din cele mai interesante.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В начале работы автор показывает, что роль эндокринологии в медицине может сравниваться лишь с ролью бактериологии. Эндокринология разъясняет понятие о предрасположении, о соматопсихической конституции, нормальной и болезненной. Расстройства желез внутренней секреции лежат в основе многих синдромов. Из желез были выделены активные вещества, имеющие большое терапевтическое значение.

Далее ставятся вопросы, связанные с иликоэндокринологией (возрастная эндокринология), которая занимается морфо-функциональными изменениями эндокринных желез в различные периоды жизни. Подчеркивается роль внутренних секреций в образовании эмбриональных органов и гистогенезе. Для выяснения этого вопроса используются данные онто- и филогенеза. Автор указывает направление, в котором должны производиться экспериментальные исследования.

Затем автор рассматривает связь между гормонами и новообразованиями, рекомендуя лечение путем удаления желез, которые способствуют развитию опухолей, или, наоборот, лечение антагонистическими гормонами.

Указывается необходимость гормонального анализа жидкостей организма и необходимость изучения гормонопексии на уровне различных органов.

В заключение намечаются перспективы, которые открываются для зооэндокринологии и фитоэндокринологии, и их значение для биологии видов.

LES PROBLÈMES ACTUELS DE L'ENDOCRINOLOGIE

RÉSUMÉ

L'auteur montre, au commencement du travail, que le rôle de l'endocrinologie en médecine n'est comparable qu'à celui de la bactériologie. L'endocrinologie élucide la notion de terrain, de constitution somatopsychique, normale ou morbide. Les troubles des glandes à sécrétion interne se trouvent à la base de beaucoup de syndromes. C'est des glandes qu'on a isolé des substances actives d'une grande importance thérapeutique.

L'auteur pose ensuite les problèmes concernant l'ilikiendocrinologie (endocrinologie des âges), qui tient compte des variations morpho-fonctionnelles des glandes endocrines au cours des différentes périodes de la vie. Il insiste sur le rôle des sécrétions internes dans les organes embryonnaires et l'histogénèse. Il faut utiliser les données fournies par l'onto- et la phylogénèse pour élucider ce point. L'auteur montre quelle est la voie que doivent suivre, à son avis, les recherches expérimentales.

Il discute ensuite la relation entre les hormones et les néoplasies et préconise le traitement par extirpation des glandes qui favorisent le développement d'une tumeur ou, au contraire, le traitement par des hormones antagonistes.

Il montre la nécessité de l'analyse hormonale des humeurs, ainsi que la nécessité d'étudier l'hormonopexie des différents organes.

Finalement, l'auteur esquisse les perspectives qui s'ouvrent à la zooendocrinologie et à la phytoendocrinologie et montre leur contribution à l'étude de la biologie des espèces.

ISTORICUL ENDOCRINOLOGIEI ÎN ROMÎNIA. PROBLEME NOI CE SE PUN. RAPORTURILE DINTRE PROFESOR ȘI STUDENȚI *

Sînt fericit să putem relua astăzi activitatea Clinicii de endocrinologie, care a fost suprimată de regimurile trecute, ceea ce a constituit în mod evident o lovitură adusă învățămîntului medical în genere, dată fiind importanța acestei catedre.

Țin să spun de la început că desființarea ei nu a fost impusă de nici o circumstanță rațională, ci pornită din motive care nu au nimic comun cu bunul mers al învățămîntului, motive de o calitate cu totul inferioară, asupra cărora nu vreau să insist.

Voiesc să vorbesc astăzi, mai întîi despre istoricul și faptele cîștigate în endocrinologie și despre noile probleme ce se pun de această știință.

Dar înainte de a intra în materie trebuie să ne întrebăm : ce este endocrinologia ? Răspunsul este următorul :

Endocrinologia este ramura științei biologice care se ocupă cu studiul secrețiilor interne, începînd cu cel morfologic al glandelor sau celulelor care produc astfel de secreții, apoi cu analiza chimică a acestor organe sau celule și în special a secrețiilor produse de ele, cu studiul sindroamelor ce rezultă din alterarea în plus sau în minus a funcțiilor de care vorbim și cu acela al însemnătății ce revine acestor tulburări în patologia diferitelor organe, țesuturi, sisteme, aparate, în dereglările metabolismului etc.

Presimțită mai mult decît prevăzută de cei vechi, care tratau bolile diferitelor organe cu organele înseși de la animale, sau care atribuiau proprietăți speciale urinei femeilor gravide — concepută destul de clar de Bordeu — endocrinologia începe cu lucrarea lui A. Berthold (1849) referitoare la acțiunea testiculului asupra caracterelor sexuale secundare, apoi cu studiile lui Claude Bernard, care introduce termenul de secreție internă, pentru eliberarea în sînge de către ficat a glucozei (ceea ce nu mai corespunde noțiunii ce legăm azi de termenul de secreție in-

---

* Lecție de redeschidere a cursului de endocrinologie, ținută în ziua de 7 aprilie 1945. Publicată în Spitalul, 1945, an. LXV, nr. 3—4.

ternă). Aceste lucrări au fost urmate foarte curînd de studiul lui Addison, care descrie boala ce-i poartă numele, de comunicarea celebră a lui Brown-Séquard referitoare la acţiunea extraselor orhitice asupra bătrîneţii — de lucrările lui Gull, Ord, fraţii Reverdin, Kocher asupra mixedemului, de studiile lui Marie şi Marinescu asupra acromegaliei şi de acelea ale unui foarte însemnat număr de autori.

La noi în ţară, se poate spune că primele date de endocrinologie au fost introduse de Gh. Marinescu, care a făcut lecţii extrem de interesante asupra acromegaliei, sindromului Basedow, mixedemului etc.

Eu însumi, cu M. Goldstein, am publicat o primă lucrare în acest domeniu, încă în 1900, referitoare la unele funcţii puţin cunoscute ale ovarelor. Cu această lucrare am ridicat — pentru prima oară credem — problema raporturilor dintre funcţiile glandelor cu secreţie internă şi personalitatea somatică şi psihică a diferiţilor indivizi, problemă de care Léopold Lévi, Rotschild, Pende, Kretschmer şi noi înşine aveam să ne ocupăm ulterior.

În aceeaşi lucrare, am atins problema puţin studiată a corelaţiilor interglandulare şi în acest sens aceea a relaţiilor antagoniste tiro-ovariene.

Cu cîţiva ani mai tîrziu, Gh. Marinescu propune pentru marele premiu Serfiotti problema : *A se studia pe baze de fapte clinice şi experimentale, rolul secreţiunilor interne în patologie.* Împreună cu Goldstein, am prezentat o lucrare care reprezenta prima privire de ansamblu a problemei patologiei şi fiziologiei secreţiilor interne. Lucrarea aceasta a obţinut premiul Serfiotti şi a fost publicată la Paris (1909).

Începînd din 1899, cînd am făcut prima noastră experienţă de endocrinologie (extirparea timusului), am cultivat necontenit pînă în prezent acest admirabil domeniu al biologiei.

În 1927, fiind încă profesor la Iaşi, am sugerat colegilor de la Facultatea de medicină din Bucureşti înfiinţarea unei catedre de endocrinologie. Această sugestie a fost bine primită şi în curînd Consiliul profesoral a hotărît a se cere o astfel de catedră. Votată în 1929, nu a fost trecută în buget decît în toamna anului 1933 şi pusă în programul semestrului de vară. Prima lecţie a avut loc în februarie 1934.

Împreună cu unii dintre asistenţii mei, Şt.-M. Milcu în special, am făcut cursuri privind toate problemele mari ale endocrinologiei, studiul sindroamelor, raportul alteraţiilor funcţiilor endocrine cu patologia diferitelor organe, ţesuturi, sisteme, aparate, cu tulburările metabolismelor, iar pentru a cîştiga timp liber pentru învăţămîntul practic, am tipărit, în trei volume, lecţiile făcute referitor la cunoştinţele fundamentale pe care trebuie să le posede orice medic.

Din 1935, funcţionează o Societate de endocrinologie care publică un buletin. Din cele 368 de comunicări apărute în cursul primilor cinci ani, 213 au fost semnate de personalul Clinicii endocrinologice. Lucrările apărute în acest buletin au fost analizate în diferite periodice străine şi citate în diferite lucrări, monografii, tratate etc.

Cu toată această activitate, care merita o altă încurajare, clinica noastră a fost lovită într-un mod ce nu se poate califica prin expresiuni academice.

În Uniunea Sovietică, clinicile lui Şevesewski şi Breitman, institutul lui Zawadowski se bucură de o deosebită atenţie din partea guvernului.

Sub regimul de dictatură, catedra de endocrinologie a fost contopită cu aceea de neurologie, deşi sînt două discipline cu totul diferite.

Desigur, aceasta s-a făcut în urma sfatului unor oameni răuvoitori, care nu aveau nimic comun cu cercetarea ştiinţifică, şi cu aprobarea unui ministru asupra competenţei căruia este inutil să vorbesc.

Este drept că această lovitură nu a fost resimţită în mod însemnat, deoarece împreună cu colegul meu, Ionescu-Siseşti care devenise, ca şi mine, titularul unei catedre de neurologie şi endocrinologie, ne-am înţeles să continuăm a face, ca şi mai înainte, unul cursul de neurologie, celălalt pe cel de endocrinologie.

Ceva mai tîrziu regimul legionar, prin pensionarea membrilor Academiei Romîne şi deci şi a mea, a dat ultima lovitură învăţămîntului endocrinologic, care nu a mai rămas decît ca o anexă neglijabilă a celui de neurologie.

Dar există o dreptate imanentă.

Regimurile care au adus atîtea nenorociri ţării şi poporului nostru s-au prăbuşit, o dată pentru totdeauna. A început să fie simţit un suflu nou de viaţă, de libertate, de regenerare şi de cultură.

Ajung la o altă parte a primei mele lecţiuni, la catedra reînfiinţată. Este vorba de recapitularea faptelor esenţiale stabilite pînă în prezent de ştiinţa endocrinologică.

Voi da aici unele din concluziile referitoare la acestea pe care le-am tras cu ocazia discursului de recepţie ce am făcut la Academia Romînă în 1940.

Putem afirma, spuneam atunci, „că funcţiile hormonale prezidă viaţa organismelor chiar din momentul ce precede concepţia lor înţeleasă în mod strict, adică din momentul fecundaţiei ovulului".

Hormonii intervin în histo- şi organogeneză. Se poate afirma că hormonii ca şi vitaminele, ce pot fi considerate ca o formă specială de hormoni, intervin în plasticitatea ţesuturilor, cu alte cuvinte că diferitele structuri depind de felul echilibrului hormonal. Diferitele tipuri de celule, structura diferitelor organe, nu sînt deci de sine stătătoare, imuabile, ci sînt condiţionate de activitatea hormonilor şi a vitaminelor sau de lipsa lor de activitate.

Dar nu numai viaţa somatică, ci şi cea psihică este guvernată de funcţiile hormonale.

Sistemul nervos lucrează prin intermediul hormonilor; funcţiile hormonale preced însă pe cele nervoase.

Prin intermediul lor, lumea din afară se răsfrînge în noi şi se face adaptarea organismului faţă de mediu.

Hormonii reglează personalitatea fiecăruia din noi, ceea ce cu alte cuvinte se poate numi constituţia somato-psihică.

Graţie intervenţiei endocrinologiei putem modifica constituţia, ifluenţînd echilibrul endocrin al individului.

Datorită cunoştinţelor referitoare la chimia hormonilor putem astăzi să preparăm pe cale chimică unii din ei şi să înlocuim cu o substanţă administrată în injecţii sau pe cale bucală funcţia unei glande absente.

În fenomenele de îmbătrînire alteraţiile glandelor endocrine au partea lor.

Tot astfel în determinismul volumului şi greutăţii diferitelor ţesuturi sau organe.

Va trebui creată o zoologie endocrinologică, în sensul zoologiei comparate, adică vor trebui stabilite variaţiile funcţiilor endocrine în raport cu diferitele specii şi rase de animale. Tot astfel o fitoendocrinologie şi chiar o paleoendocrinologie.

Secreţiile externe şi cele interne formează un grup în continuitate şi deosebirea între ele nu este esenţială.

Hormonii, enzimele, vitaminele, unele metabolite, ionii reprezintă agenţii esenţiali ai elaborării materiei vii, agenţi de dezintegrare, dar şi de sinteză. Succesiunea sau simultaneitatea acţiunilor reprezintă principalul mecanism de reglare dar şi de punere în mişcare a fenomenelor vieţii şi se poate spune că studiul acestor mecanisme ne apropie mult de înţelegerea atît de căutată a naturii acestor fenomene.

Din punct de vedere practic, zootehnia, agronomia, industria chimică, beneficiază, sau vor putea beneficia de rezultatele aduse de endocrinologie.

Tot astfel psihologia şi sociologia.

Putem vorbi astăzi de endocrinologie socială. După constituţia lor somato-psihică, şcolarii pot beneficia mai mult sau mai puţin de aceeaşi instrucţie.

Fişa şcolară formată pe bazele endocrinologiei va permite medicului să corijeze defectele eventuale ale unor copii şi să le amelioreze capacitatea de a cîştiga cunoştinţe noi şi de a înţelege mai precis fenomenele ce studiază.

Tot astfel, pentru alegerea profesiunilor, pentru cunoaşterea conducătorilor şi aşa mai departe. Nu pot insista mai mult cu această ocazie.



O instituţie universitară nu trebuie să fie numai un instrument didactic, ci într-o măsură cel puţin tot aşa de mare, un centru de cercetare ştiinţifică. Ce va trebui să se cerceteze în clinica noastră de endocrinologie sau în institutul care se va înfiinţa în curînd?

Desigur, vor trebui completate şi precizate datele cîştigate pînă în prezent şi rezolvate unele probleme noi şi însemnate.

Variaţiile morfologice ale glandelor endocrine în diferite circumstanţe, modificările lor chimice şi fiziologice, corelaţiile dintre ele, studiul sindroamelor, cercetarea de hormoni necunoscuţi încă şi a tulburărilor ce le corespund, fac parte din aceste cercetări. Tot astfel modificările chimice şi fiziologice ale diferitelor ţesuturi şi organe în diferitele sindroame din cele ce cunoaştem sau vom cunoaşte de aici înainte.

Un exemplu din punctul de vedere al problemelor noi, în legătură cu existenţa de sindroame hormonale ce ar rămîne încă de găsit, este următorul :

Brown-Séquard afirmase că extractele de testicul produc o înviorare a organismului, al celui senil, între altele. Genialul fiziolog lucra cu extracte apoase. Ulterior s-a afirmat că el, ca și cei ce au confirmat experiențele lui, au fost victima unei sugestii. Această afirmare a cîștigat în verosimilitate cînd s-a descoperit caracterul liposolubil al unor hormoni masculini.

Cercetările lui Milcu și Pitiș au demonstrat însă grație unui test nou, că extractele hidrosolubile de testicul măresc spermatogeneza în mod important. Dar acestea pun problema unui hormon orhitic hidrosolubil și implicit a existenței unui sindrom de insuficiență și a unuia de hiperfuncție ale acestui hormon.

Mai mult încă, această problemă trebuie pusă în mod similar pentru toate glandele endocrine și chiar pentru fiecare organ, țesut sau tip celular în parte, noi fiind înclinați să admitem cu Brown-Séquard că „fiecare organ, fiecare țesut, fiecare celulă, posedă o secreție internă". Este de altfel *motto* pe care l-am pus la începutul volumului ce am publicat cu Goldstein în 1909.

Sînt de asemenea de menționat aici, privite în raport cu endocrinologia, problema ontogenezei în genere, a organo- și histogenezei ca și aceea a diferitelor faze ale vieții: faza embrionară și fetală, copilăria, pubertatea, starea adultă, involuția senilă, cu alte cuvinte — ilikibiologia și ilikipatologia în general.

În această epocă de gigantice transformări sociale se cuvine ca și problemele ce se cer rezolvate în știință să fie la aceeași înălțime.

Una din acelea ce se pun în endocrinologie și care se poate considera și ca o problemă fundamentală de biologie este aceea pe care cred că o putem desemna sub numele de: *Economia internă a glandelor cu secreție internă,* și în mod mai general: *Economia internă a organelor, țesuturilor și celulelor.*

Este vorba de a se cerceta ce se petrece într-o glandă sau în genere într-un organism sau țesut, în timpul evoluției sale, ce procese fizico-chimice au loc în organul respectiv pentru ca el să crească sau să funcționeze, în ce relații se găsește el cu alte organe, pentru ce un anumit hormon îi stimulează dezvoltarea sau funcția.

Va trebui studiată funcția organelor sau țesuturilor, determinîndu-se deosebirile fizico-chimice și fiziologice dintre sîngele din vasul aferent și cel eferent precum și constituția organelor din punct de vedere biochimic.

Problema astfel pusă este foarte puțin studiată pînă în prezent. Ea a fost în parte atinsă, pentru tiroidă. Astfel, constituția proteinelor tiroidiene a fost studiată de Ostwald, Romeis, aceea a sîngelui ce intră sau iese din acest organ, de Loeper. Abderhalden a studiat unele produse de liză din diverse organe.

Dar tot ce s-a făcut pînă în prezent în această direcție, este prea puțin. Problema va trebui să fie reluată pe o scară foarte întinsă și cercetată mai ales în profunzime. Voi da cîteva indicații care vor exemplifica cum înțeleg să se cerceteze.

Între hipofiză și glanda tiroidă, spre exemplu, există deosebiri foarte însemnate ca volum, greutate, constituție chimică, funcție.

Va trebui să se cerceteze întrucît proteinele, lipidele etc. celor două organe se apropie sau diferă între ele. Care sînt acizii aminaţi ce se găsesc în proteolizatele acestor două organe, în ce cantitate, în ce raporturi şi ce fel de legătură există între ele. Care este acţiunea lor fiziologică? În ce fel din diferite interacţiuni fizico-chimice ce se petrec în hipofiză se ajunge la secreţia marelui număr de hormoni produşi de ea şi în ce fel din interacţiunile ce se petrec în glanda tiroidă se ajunge la secreţia hormonului sau celor doi sau trei hormoni ce se produc în glanda tiroidă.

Care este acţiunea fiziologică a produselor de liză a acestor două organe studiate în mod paralel?

În ce fel o secreţie hipofizară determină stimularea celulelor tiroidiene (hormonul tireotrop).

Problema se pune în mod asemănător pentru timus, suprarenală, glandele genitale, ficat, pancreas etc.

Pentru ultimul organ, trebuie să ne întrebăm, de asemenea, ce relaţii există între secreţia externă şi cea internă.

Tot astfel pentru ficat, vor trebui studiate relaţiile dintre glicogeneză, glicogenoliză, biligeneză şi toate procesele fizico-chimice ce se petrec în acest organ.

Un exemplu interesant pentru a indica mersul cercetărilor referitoare la economia internă a unui organ ni-l oferă glanda mamară.

Aceasta se dezvoltă numai la pubertate — abstracţie făcînd de primii ei muguri şi de oarecare dezvoltare în cursul vieţii intrauterine, urmată chiar de o reală secreţie de lapte în primele zile după naştere. În epoca pubertăţii, la femeie, se dezvoltă în mod apreciabil, pentru a creşte mai mult în timpul sarcinii şi alăptării.

Uneori, glanda rămîne puţin dezvoltată chiar în timpul sarcinii şi secreţia laptelui nu se stabileşte la timp. Alteori din contra, în epoca pubertăţii, glanda ia proporţii considerabile, comparabile sau întrecînd pe acelea ce se observă la femeile gravide.

Ce se petrece în acest organ în toate aceste stări diferite?

Se poate afirma că există doi hormoni care stimulează dezvoltarea lui. Aceştia sînt foliculina şi progesteronul, hormoni care au totuşi, în parte cel puţin, raporturi antagoniste. În ce fel lucrează ei asupra glandei mamare? Pe de altă parte, s-a afirmat existenţa unui alt hormon, care dezlănţuie secreţia laptelui. În ce fel lucrează acesta? S-au observat cazuri de secreţie a laptelui în afara sarcinii. Prin ce mecanism?

Sîngele venos al glandei mamare în timpul lactaţiei, sau în afară de aceasta, diferă chimic şi fiziologic de cel arterial în aceleaşi circumstanţe?

În ce mod se deosebeşte structura glandei mamare de aceea a altor organe? Ce raporturi funcţionale există între cei trei constituenţi morfologici, ţesut glandular, adipos şi colagen al glandei mamare? Cum sînt influenţate de hormoni şi de sistemul nervos?

Iată atîtea probleme ce se pun pentru un singur organ.

Este evident că aceste cercetări vor trebui să fie de foarte lungă durată, cu tehnici multiple, care rămîn în parte de creat.

Ne găsim deci, în pragul unei noi activităţi a catedrei de endocrinologie clinică şi teoretică. Va trebui să organizăm activitatea în legătură

cu această catedră în așa fel încît ea să fie cît mai lipsită de lacune, atît pentru instrucția studenților cît și pentru cercetările științifice. Este necesar să avem o clinică cu un număr de cel puțin 50 de bolnavi, de asemenea un serviciu de policlinică, nu numai pentru recrutarea regulată de bolnavi noi, ci și pentru ca studenții să poată examina un număr cît mai mare de cazuri și să se deprindă a face diagnostice rapide și precise.

Nu mai puțină atenție va trebui acordată laboratoarelor de histologie, fiziologie, biochimie, psihologie, serviciului de radiografie, radioterapie și fizioterapie în general.

Trebuie să arătăm dintru început necesitatea creării unui Institut de endocrinologie. Într-adevăr, această știință, prin complexitatea cunoștințelor pe care trebuie să le aibă cel ce voiește să i se consacre, este o specialitate cum ar fi morfologia, fiziologia, biochimia, bacteriologia, inframicrobiologia și, ca și acestea, este o *disciplină de bază* a biologiei și medicinei, de a cărei cunoaștere nu se poate dispensa nici un medic sau biolog, oricare ar fi domeniul în care ar dori să lucreze.

Pentru cei ce fac clinică, se poate spune că datele de endocrinologie le pot servi pentru a judeca de la început aproximativ jumătate din situația generală a bolnavului, în special din punctul de vedere al prognosticului și tratamentului, care atîrnă într-o foarte mare măsură de constituția pacientului, ea însăși în strînsă legătură cu echilibrul lui endocrin.

Vom spune de la început, că vom fi bucuroși să primim, în măsura locurilor și timpului disponibil, pe toți cei care ar dori în mod sincer să lucreze pe terenul de care ne ocupăm și să le îndrumăm la nevoie primii pași în aceste cercetări.

Inutil, să adaug, că orice considerații asupra originii etnice, confesiunii religioase și altele de felul acesta vor fi îndepărtate de la început.

Dragostea de știință va fi singurul criteriu ce ne va conduce.

Vom căuta de asemenea să stabilim relații de colaborare cu alte Institute și Laboratoare care ar fi dispuse să ne acorde concursul lor.

Un cuvînt, încă, pentru a încheia, asupra legăturilor dintre profesor și studenți.

Atitudinea mea din acest punct de vedere va fi aceeași ca și în trecut, adică raporturi familiare, asemănătoare cu acelea dintre părinte și copii. Voi fi totdeauna mulțumit să stau la dispoziția studenților pentru a le da îndrumările necesare. Aceeași va fi desigur atitudinea colaboratorilor mei.

Apropierea dintre profesor și student, apropiere ce trebuie să existe întotdeauna între oamenii de bună credință care urmăresc idealuri comune, nu se poate face decît prin colaborare zilnică, sinceră și dezinteresată.

ENDOBIOLOGIA ORGANELOR, ŢESUTURILOR, APARATELOR ŞI SISTEMELOR*

Biologia este ştiinţa fenomenelor vieţii şi există desigur o biologie generală care se ocupă cu fenomenele generale ale vieţii comune tuturor fiinţelor. Studiază constituţia lor fizico-chimică, prezenţa de organe, de ţesuturi cu structură proprie şi schimburile cu mediul exterior de materie şi energie, în special, fenomenele esenţiale de asimilaţie şi dezasimilaţie etc.

În afară de această ramură fundamentală a ştiinţei vieţii, pe baza ei de altfel, putem vorbi de ramuri secundare, spre exemplu de biologia animală şi vegetală, de biologia fiinţelor unicelulare şi a celor pluricelulare, de biologia vertebratelor şi a nevertebratelor şi de o biologie comparată.

Se vorbeşte de decologie, biologie în raport cu mediul.

De asemenea, putem vorbi de ilikibiologie, cu alte cuvinte de studiul fenomenelor vieţii în raport cu vîrsta : copilărie, adolescenţă, stare adultă, bătrîneţe.

Este drept că atunci cînd vrem să cunoaştem biologia unui organism, nu trebuie să-l studiem în mod izolat, ci ca făcînd parte dintr-un anumit mediu fizic (fizico-chimic) şi social cu care se găseşte în mod constant în interacţiuni variabile de la un moment la altul.

Alături de această privire globală şi sintetică, mi se pare necesară o alta, parţială şi analitică, a fiecărui ţesut sau organism în parte.

Este evident că ţesuturile şi organele diferă în mod important unele de altele. Ţesutul muscular este altceva decît cel epitelial, cel nervos altceva decît cel conjunctiv. Creierul, ficatul, glanda tiroidă sau hipofiza, au fiecare din ele, caracterele lor proprii. Dar sîntem încă departe de a cunoaşte în mod satisfăcător aceste caractere.

Cu oarecare precizie ştim care este morfologia, macro- şi microscopică a diferitelor ţesuturi şi organe, a diferitelor specii animale şi vegetale. Dar cîte amănunte ne scapă încă, în special din punct de vedere al structurii microscopice şi al infrastructurilor.

---

* Publicat în Studii şi cercetări de endocrinologie, 1950, t. I. nr. 1, p. 21.

Lipsurile cunoştinţelor noastre privind latura chimică a problemei sînt şi mai însemnate. Ignorăm în cea mai mare parte, în ce măsură substanţele proteice ale diferitelor ţesuturi sau organe diferă sau se aseamănă între ele şi în ce măsură clasa, familia, specia sau varietatea zoologică le fac să varieze. Acelaşi lucru se poate spune şi pentru vîrstă, aceasta fiind adevărat şi în ceea ce priveşte morfologia ţesuturilor şi organelor.

Tot astfel este şi cu fiziologia lor. Sistemul nervos nu funcţionează la fel în toată scara zoologiei, nici tubul digestiv, aparatul respirator sau circulator. Cu atît mai mult, fenomenele psihologice cu toate caracterele comune şi generale posibile, diferă foarte mult de la o clasă, familie etc. la alta.

Cercetarea tuturor acestor probleme trebuie să facă obiectul a ceea ce am numit economia internă a organelor şi ţesuturilor.

Aceste vaste probleme trebuie să fie studiate din punctul de vedere al acţiunii fiziologice sau farmacodinamice a diferitelor hidrolizate şi lipolizate. De asemenea, va trebui studiată acţiunea diferitelor ţesuturi şi organe asupra ţesuturilor şi organelor similare şi nesimilare printre care şi aceea asupra glandelor endocrine precum şi asupra structurii, modificărilor chimice şi funcţionale ale diferitelor sisteme şi aparate.

Sînt de asemenea interesante de cercetat modificările din diferite puncte de vedere mai sus semnalate, rezultînd din extirparea — în măsură posibilă — a variatelor segmente ale aparatului digestiv, respirator, cardiovascular, genito-urinar, sistemului nervos sau cutanat etc.

Va trebui să cercetăm variaţiile morfologice, chimice, fiziologice, farmacodinamice, ce au loc într-un ţesut sau organ dat, în cursul dezvoltării sale, începînd cu mugurele de origine precum şi factorii care determină apariţia şi creşterea acestor muguri.

De asemenea, vom studia procesele de atrofiere, regenerare şi reacţiune a ţesuturilor sau organelor faţă de factori mecanici, fizici, chimici, biologici şi sociali.

Toate aceste probleme, ar trebui să facă obiectul a ceea ce am numit studiul economiei interne a organelor şi ţesuturilor. Dar această titulatură nu este lipsită de unele inconveniente. Unul dintre acestea este acela de a întrebuinţa o expresiune cu colorit „economic" dacă nu comercial şi contabilicesc.

Mi s-a părut util să introduc o nouă terminologie şi anume aceea de endobiologie. Vom vorbi deci pe viitor de endobiologia ţesuturilor şi organelor sau de endobiologia ţesutului nervos, de endobiologia cerebrală sau cerebeloasă, musculară, hepatică, a aparatului digestiv, respirator, genitourinar etc. Înţelegem prin această expresie toate procesele ce se petrec în cursul existenţei în ţesuturi şi organe sau în teritoriul limitat pe care-l numim creier, cerebel, muşchi, ficat, aparat digestiv, respirator, genitourinar etc.

Noi ne propunem să întreprindem cercetări sistematice asupra problemelor indicate şi să comparăm rezultatele noastre cu acelea obţinute de alţi autori, nu prea numeroşi, în acelaşi domeniu.

Vom da aici numai cîteva exemple referitoare la unele date din literatură sau obținute de noi, sau la unele probleme ce ne propunem să cercetăm.

Vom începe cu endobiologia aparatului respirator și vom lua în considerație problemele următoare.

După Policard și alți autori, aparatul crește și se dezvoltă pe de o parte, dintr-un mugure al faringelui primitiv care dă naștere laringelui, traheii și bronhiilor, iar pe de altă parte, din mezenchim, care dă naștere alveolelor pulmonare.

Cele două tipuri de structuri, au multe caractere deosebite deși totuși înainte de o anumită epocă a vieții (pubertatea) funcția alveolelor revine terminațiilor alveolizate ale bronhiolelor.

Aici se ridică însă o serie de probleme. Ce se petrece în germenii mezenchimatoși ai alveolelor pulmonare pentru ca acestea din urmă să ia naștere? Ce influență au anumite glande endocrine în primul rînd tiroida, așa de strîns legată de aparatul respirator, și cele genitale care condiționează pubertatea? Ce efecte vor avea tiroidectomia sau hipertiroidizarea, castrația sau tratamentul cu extracte, hormoni testiculari sau ovarieni, extractele sau hormonii suprarenali și pancreatici?

Ce influență va avea spre exemplu insulina asupra glicogenului din plămîni, așa de abundent într-o anumită epocă a vieții embrionare? În ce mod extractul de mucoasă traheo-bronșică și cel embrionar, se vor putea influența reciproc (acțiuni stimulante, inhibitorii etc.)?

Nu am studiat încă toate aceste probleme, dar am experimentat asupra unora din ele și am obținut deja unele rezultate ce mi se par a merita să fie cunoscute și urmărite mai departe.

Astfel recent C. I. Parhon și N. Sterescu au arătat că injecțiile cu extract pulmonar (inclusiv micile bronhiole) nu au un efect evident asupra mucoasei traheale, pe cîtă vreme un lizat hidric al mucoasei bronșice (preparat de Ioana Milcu) exercită o acțiune stimulantă asupra proliferării aceleiași mucoase, acțiune comparabilă cu aceea pe care substanțele estrogene o exercită asupra mucoasei vaginale. Această constatare este demnă de reținut în legătură cu oncopatologia aparatului respirator.

Se admite astăzi, în mod aproape unanim, că așa-zisele cancere pulmonare pleacă din mucoasa bronșică. Este interesant să constatăm că această tendință proliferativă este mobilizată de un extract din această mucoasă. Pe de altă parte, rezultatul negativ obținut cu extractul pulmonar nu este mai puțin interesant.

Se pune problema, dacă acesta nu are o acțiune antagonistă față de acțiunea extractului bronșic, cu alte cuvinte dacă injectînd la același animal ambele extracte, în anumite doze, la anumite intervale de timp etc. nu vom putea, grație extractului pulmonar, să inhibăm acțiunea celui bronșic.

Endobiologia aparatului digestiv nu este mai puțin interesantă.

Împreună cu I. Petrea, studiez acțiunea hidrolizatelor de mucoasă esofagiană, gastrică, duodenală, a intestinului subțire sau gros, asupra diferitelor segmente ale aceluiași aparat. O parte din rezultate au fost deja comunicate.

Vom menţiona aici un prim fapt demn într-adevăr de un interes deosebit şi anume că un extract din regiunea pilorică a stomacului, preparat de Ioana Milcu, a determinat o accentuare pronunţată a creşterii şi o accelerare a maturităţii sexuale. Acest fenomen a fost constatat în urma unui tratament de două luni aplicat iniţial unei femele gravide şi continuat după naştere la pui.

Nu mai puţin interesant este faptul că tratamentul cu acelaşi extract, a determinat, la 3 din 7 animale, tratate timp de mai multe luni, procese neoplazice ale coarnelor uterine în 2 cazuri şi a tubilor renali într-un al 3-lea caz.

În domeniul endobiologiei cardiace s-au făcut cercetări în colaborare cu I. Kaplan-Banu care ne-au demonstrat că injecţiile repetate de acetat de dezoxicorticosteron produc o creştere însemnată a magneziului cardiac, care este în medie (pe 4 animale) de 32,64 mg% la animalele injectate, faţă de 26,50 mg% la martore, deci o deosebire de 6,14 mg% în plus la animalele injectate. Este un fapt demn de luat în consideraţie, dacă ţinem seama de rolul Mg în metabolismul glucidic, de rolul zahărului în contracţiile cardiace pe de o parte, de hipotensiunea, adinamia şi hipoplazia cardiacă în insuficienţa suprarenală, pe de altă parte.

În cercetările făcute în colaborare cu M. Pitiş, am observat că injecţiile repetate cu un extract de glandă suprarenală, au determinat o hiperplazie a insulelor lui Langerhans.

Şi alte rezultate interesante au putut fi observate în cercetările făcute la Institutul de Endocrinologie al Academiei R.P.R., cu unele din colaboratoarele noastre (G. Werner, I. Potop, N. Apostol şi C. Focşăneanu) sau în unele cercetări mai vechi referitoare la hidratarea ţesuturilor sub influenţa extirpărilor de organe glandulare sau a injecţiilor de hormoni sau extracte de organe, dar nu putem insista mai mult.

Această spicuire, în special din rezultatele obţinute de noi înşine şi colaboratorii noştri, ne arată interesul acestei vaste probleme şi perspectivele deschise de cercetarea ei amănunţită.

Nu este iraţional să gîndim, că mergînd pe această cale vom ajunge să cunoaştem într-o zi volumul, structura, constituţia chimică şi activitatea ţesuturilor şi organelor noastre.

Interesul considerabil al acestor perspective reiese de la sine.

ЭНДОБИОЛОГИЯ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ, СИСТЕМ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Наряду с общей биологией, изучающей общие явления жизни, присущие всех живым существам, и ее отраслей сравнительной биологии и нликибиологии, выявляется необходимость другой биологии, частной и аналитической для каждого органа и организма в отдельности.

Изучение всех этих проблем должно составить предмет того, что автор называет: внутренняя экономика органов и тканей. Так как

такое название может создать неясность, автор предлагает термин: эндобиология.

На основе этой концепции был предпринят ряд исследований в Эндокринологическом институте Академии РНР. Были получены (совместно с Стереску) очень интересные результаты при введении лизата (или экстракта) слизистой оболочки бронхов, вызывающего пролиферацию соответствующей слизистой, в то время как легочные экстракты не оказывали никакого действия; с лизатами (экстрактами) слизистой привратника были вызваны (совместно с Петря) опухолевые разрастания в рогах матки морской свинки, а в одном случае в почечных канальцах; при помощи дезоксикортикостерона было достигнуто (совместно с Каплан-Бану) увеличение содержания магния в сердце.

Поэтому можно считать, что настуиит время, когда, следуя по этому пути, можно будет достигнуть направленности объема, строения, химического состава и деятельности тканей и органов.

ENDOBIOLOGIE DES ORGANES, TISSUS, APPAREILS ET SYSTÈMES

RÉSUMÉ

A côté de la biologie générale, s'occupant des phénomènes généraux de la vie, communs à tous les êtres vivants, et outre ses deux branches — la biologie comparée, l'ilikibiologie — la nécéssité d'une autre biologie, partielle et analytique, pour chaque organe et organisme séparément, se fait jour.

Les recherches portant sur tous ces problèmes doivent constituer l'objet de ce que l'auteur appelle : économie interne des organes et des tissus. Vu que ce titre pourrait donner lieu à des confusions, l'auteur propose le nom d'*Endobiologie*.

Prenant cette conception pour point de départ, l'auteur a entrepris une série de recherches à l'Institut d'Endocrinologie. Des résultats très intéressants ont été obtenus au moyen des injections de lysat (ou extrait) de muqueuse bronchique qui ont provoqué une prolifération de la muqueuse respective, alors que les extraits pulmonaires sont demeurés sans effet (en collaboration avec Sterescu) ; à l'aide de lysats (extraits) de muqueuse pylorique, on a obtenu des proliférations néoplasiques dans les cornes utérines du cobaye et, dans un seul cas, dans les tubes rénaux (en collaboration avec Petrea) ; l'emploi de la désoxycorticostérone a entraîné une augmentation de la teneur en magnésium du cœur (en collaboration avec Kaplan-Banu).

Il n'est donc pas irrationnel de croire qu'en continuant à suivre cette voie, on réussira à diriger le volume, la structure, la constitution chimique et l'activité des tissus et des organes.

RELAȚIILE GLANDELOR ENDOCRINE CU CREȘTEREA ȘI DISTROFIILE CREȘTERII

ILIKIBIOLOGIE ȘI ILIKIDISTROFII *

Viețuitoarele sînt în tot cursul existenței lor sediul unui lung șir de transformări din cele mai interesante. Parhon a dat numele de *ilikibiologie* ramurii biologiei care se ocupă cu studiul acestor transformări.

Vom lăsa la o parte ființele unicelulare, unde individul se pierde în descendența sa și ne vom ocupa numai de cele pluricelulare, unde organismul rezultă din două celule germinative, care, după anumite pierderi prealabile din propria lor substanță, se contopesc, formînd o singură celulă. Aceasta se divide ulterior, dînd naștere la un individ cu un număr de celule și o complexitate organică considerabilă. Organismul trece apoi printr-o serie de faze: embrionară, infantilă, puberală, adolescentă și adultă. Viața se încheie cu o perioadă involutivă (bătrînețea) ce se termină cu moartea.

Toate aceste faze au relații foarte strînse cu funcțiile glandelor endocrine; tulburările acestor funcții conduc la distrofii, ce se manifestă în mod variabil cu diferitele faze ale existenței individului; aceste modificări Parhon le-a numit *ilikidistrofii.*

Se poate într-adevăr afirma că modificările glandelor endocrine încep din momentul concepției sau chiar îl preced. Încă din 1909 Parhon și Goldstein au atras atenția asupra rolului pe care glandele cu secreție internă l-ar putea avea în viața embrionară și fetală.

Nerking a observat un fapt important și anume că tratamentul tiroidian accelerează metamorfoza batracienilor. Se pare însă că n-a văzut importanța mare a acestui fapt, pe care Gudernatsch l-a regăsit mai tîrziu fără a cunoaște, experiențele lui Nerking.

În 1913 Parhon a atras în mod expres atenția asupra rolului glandelor endocrine în organogeneză, iar mai tîrziu a revenit asupra acestui

---

* În colaborare cu Șt.-M. Milcu și M. Goldstein, în *Manualul de endocrinologie,* vol. II, București, 1939, p. I.

subiect vorbind de rolul lor în organo- și histogeneză. Cît de important poate fi acest rol, putem să înțelegem astăzi cînd știm că organismul matern suferă în timpul gestației modificări morfologice și fiziologice însemnate în glandele sale endocrine. Ne propunem să revenim asupra acestui subiect cînd vom vorbi despre relațiile dintre sarcină și aceste glande. Vom vedea atunci că în timpul gestației organismul matern este literalmente inundat de anumiți hormoni și că se dezvoltă în plus un organism fetal și placenta, cu importante secreții interne.

Dar și organismul fetal sau embrionar trebuie să intervină în dezvoltarea propriilor sale țesuturi și organe. Știm astăzi că hipofiza secretă hormoni tireotropi, gonadotropi, suprarenotropi etc. Este probabil că în dezvoltarea mugurilor embrionari și a organelor respective, hipofiza embrionului să aibă un rol important.

De asemenea și în neuro-, mio- și osteogeneză intervin diferitele secreții interne, precum și anumite vitamine și fermenți.

Ne vom ocupa mai amănunțit despre aceste probleme, cînd vom studia raportul dintre diferitele sisteme, aparate, organe, țesuturi și glandele endocrine. În acest capitol, vom studia în primul rînd relațiile creșterii normale și patologice cu funcțiile endocrine.

Desigur, fiecare fază de dezvoltare are particularitățile ei referitoare la acțiunea hormonilor, vitaminelor, fermenților etc.

Deși asupra unor faze ale dezvoltării, ca pubertatea, vom reveni în alte capitole, totuși vom indica aici distrofiile în raport cu această vîrstă.

Vom insista ulterior, în special asupra bătrîneții — ultima fază a evoluției sau a dezvoltării — sau mai exact faza de involuție a organismului, aceasta cu atît mai mult cu cît problema bătrîneții și a reîntineririi au fost mult studiate și discutate de endocrinologi și au fost propuse diferite tratamente, în special pe bază endocrină.

Creșterea este una din cele mai fundamentale funcții ale vieții, confundîndu-se cu aceea a asimilației, care este funcția cea mai caracteristică a materiei vii.

Parhon și Papinian au atras încă de mult (1904) atenția asupra rolului glandelor endocrine în funcția asimilației. Falta și Pende au vorbit ulterior de glande anabolice sau asimilatorii și de glande catabolice sau dezasimilatorii.

Desigur, primele manifestări ale creșterii sînt datorite mai cu seamă multiplicării celulelor rezultate din oul fecundat, care conduce la formarea diferitelor țesuturi. Ulterior, după formarea cartilajelor, creșterea în înălțime se face mai ales pe seama acestora.

Rolul secrețiilor interne în multiplicarea celulară este incontestabil. Astfel Kavezkij, între alții, găsește că lobul anterior al hipofizei, tiroida și foliculina stimulează creșterea celulelor *in vitro*. Extractul testicular și lobul posterior al hipofizei ar avea mai degrabă o acțiune negativă.

Semura găsește că doze moderate de antuitrină și de tiroxină stimulează creșterea culturilor *in vitro*, pe cînd doze mari o inhibă.



În capitolul de față, ne vom ocupa în primul rînd cu relațiile dintre glandele endocrine și creșterea în lungime, care se face mai ales prin intermediul cartilajelor de creștere.

Autorii care au studiat fenomenele creșterii, au arătat că ea se face în patru stadii alternative: unele cu predominanța creșterii în greutate și lărgime, adică a fenomenelor de asimilație, de anabolism, altele cu predominanța creșterii în înălțime și a fenomenelor de catabolism.

În primele stadii intervin mai cu seamă hormonii asimilatori (auxhormona antehipofizară, insulina, cortina etc.), în ultimele, cele dezasimilatori (hormonii tiroidieni în special). Hipofiza este considerată astăzi ca principala glandă a creșterii.

În volumul I al acestei lucrări [1]) am văzut că exagerarea unei funcții hormonale a hipofizei determină gigantismul acromegalic și acromegalia, pe cîtă vreme insuficiența aceleiași funcții împiedică creșterea encondrală, dînd loc la nanismul hipofizar.

În mod experimental, mai mulți autori ca Ascoli și Legnami, Caselli, Aschner etc. au putut produce la animale de specii diferite, un nanism hipohipofizar prin extirparea, fie numai a lobului anterior fie a hipofizei în întregime.

De asemenea Evans a putut realiza la șobolan, specie la care cartilajele de conjugare persistă în tot timpul vieții, un gigantism experimental.

Putnam făcînd aceeași experiență la cîini adulți, unde cartilajele de conjugare lipseau, a produs un sindrom acromegalic.

Dar pe lîngă hormonul de creștere, hipofiza influențează indirect această funcție și prin alte mecanisme.

Lobul anterior al hipofizei secretă și un hormon tireotrop, a cărui insuficiență determină o scădere sau absența funcției tiroidiene, tiroida avînd un rol însemnat în fenomenele de creștere. Excesul de secreție al hormonului tireotrop influențează creșterea la fel ca și hipertiroidismul. El acționează de altfel prin intermediul acestui mecanism, despre care vom vorbi ulterior. Același lob anterior secretă un hormon cortico-suprarenotrop. Excesul sau insuficiența acestuia va avea asupra creșterii, același efect ca și hiperfuncția sau insuficiența corticosuprarenală. Același lucru se poate spune și despre hormonii paratireotrop, insulotrop, admițînd că existența lor se va confirma în mod definitiv.

Kemp (1934) a tratat șoareci pitici ereditari, cu hormoni de creștere hipofizari, obținînd o creștere proporționată și o lungire a membrelor posterioare. Timusul a crescut mai mult ca alte organe, în special prin proliferarea corticalei, de unde autorul deduce că este posibil ca lobul anterior al hipofizei să lucreze prin intermediul timusului.

Anterohipofiza secretă de asemenea hormoni gonadotropi, care influențează creșterea în mod opus acțiunii exercitată de auxhormonul (hormonul de creștere).

---

[1]) *Manualul de endocrinologie*, vol. I, București, 1937, p. 16.

În primul volum al manualului de endocrinologie am arătat că insuficiența orhitică sau ovariană prepuberală se traduce, între alte simptome, printr-o exagerare a creșterii în înălțime, datorită persistenței îndelungate a cartilajelor de creștere. Tot așa am descris existența unui sindrom de nanism hiperhipofizar în legătură cu un exces de secreție a hormonului gonadotrop, care conduce la pubertatea precoce. Hormonul gonadotrop, lucrînd prin intermediul glandelor genitale, influențează creșterea în mod opus hormonului de creștere.

Epifiza influențează de asemenea creșterea, prin intermediul glandelor genitale. În insuficiența epifizară observată în clinică la copii, creșterea este accelerată și apare pubertatea precoce. Osificarea encondrală terminîndu-se mai timpuriu, talia nu ajunge mai mare decît la normali.

În hiperfuncția epifizei, prea puțin studiată pînă în prezent, se pare că se poate observa contrariul, grație insuficienței glandelor sexuale creșterea continuă timp mai îndelungat, talia individului depășind pe cea mijlocie, normală sau pe aceea care ar fi avut-o, dacă epifiza nu ar fi funcționat în exces.

În mod experimental, problema nu este încă suficient studiată. Engel a obținut o reducere a creșterii la șobolani injectîndu-le extract epifizar.

Niculiciu (1935) a studiat acțiunea extractelor hipofizare asupra animalelor tinere castrate (șoareci). Cartilajul de conjugare se dezvoltă mult și celulele cartilaginoase se multiplică. Cartilajul este mai gros ca la animalul de control.



Rolul glandei tiroide în fenomenele de creștere este cel mai evident. Am menționat în volumul I al manualului de endocrinologie ce se întîmplă din acest punct de vedere în aplazia tiroidiană și în mixedemul infantil.

De asemenea, am văzut creșterea exagerată a copiilor atinși de sindromul lui Basedow, ale căror membre inferioare în special, se lungesc mai mult ca la normali. Am notat de asemenea persistența cartilajelor de creștere (și a cartilajelor în genere) la copii mixedematoși și osificarea lor rapidă la cei basedowieni.

Experimental, avem date cu totul concordante. Creșterea este oprită sub influența extirpării tiroidiene la animalele tinere. Mormolocii etiroidați nu mai fabrică țesut osos.

Din contră tratamentul tiroidian în anumite doze, accelerează creșterea.

În doze mai mari acest fenomen este redus (C. I. Parhon și C. Parhon). Osificarea encondrală este accelerată la animalele hipertiroidizate.

Paratiroidele par de asemenea a interveni în fenomenele creșterii. Nu cunoaștem un exces de creștere în înălțime printr-o hiperfuncție paratiroidiană. Dar Pende a descris un nanism hipoparatiroidian.

În primul caz descris de Pende, era vorba de o fată de 17 ani, cu accese de tetanie urmate de astenie în membre. Bolnava acuza în plus dureri în epifizele oaselor lungi așa de intense, încît a fost nevoită să

meargă sprijinită. Mai exista o tendință la diaree și la transpirații abundente. A început să meargă la trei ani, iar prima dentiție a apărut la patru ani. După cîteva luni însă, toţi dinţii au căzut şi pînă la nouă ani a fost complet edentată, încît a trebuit să fie hrănită cu lichide. La nouă ani, în timp de cîteva luni, au apărut alţi dinţi, care exceptînd incisivii, s-au cariat și au căzut după 3—4 ani. La 15 ani se produce o nouă erupţie dentară, dar şi aceşti dinţi au început să se carieze.

Bolnava a fost menstruată la 15 ani, mai tîrziu urmă o perioadă de amenoree (șase luni), apoi menstruația a revenit cu scurgeri abundente și prelungite. Bolnava prezintă uşoare tulburări de vorbire.

Talia 132 cm; greutatea 38 kg. Caracterele sexuale secundare bine dezvoltate. Descuamaţie furfuracee a pielii capului. Proporţii puerile ale scheletului, *genu valgum*. Istmul tiroidian palpabil, uşoară tahicardie. Instabilitate vasomotrice. Prezenţa timusului. Injecţia de adrenalină determină tremurături, constricţie jugulară, tetanie, fără a produce însă tahicardie, glicozurie, polipnee sau hipertensiune. Semnele lui Chvostek, Trousșeau și Erb prezente.

Autorul a mai observat și alte cazuri similare. Astfel el adaugă că există hipocalcemie şi hiperfosfatemie și că tratamentul cu hormonul paratiroidian este eficace în aceste cazuri. Rolul hipoparatiroidiei trebuie căutat și în cazurile de „o nouă maladie familială", caracterizată prin cataractă congenitală şi oprire în dezvoltarea somatoneuropsihică, observată de Marinescu, Drăgănescu și Vasiliu. În aceste cazuri s-a constatat de asemenea existența hipocalcemiei, prezentă de altfel și la doi fraţi sănătoși și la tatăl bolnavilor.

Autorii s-au gîndit ei înșiși la hipoparatiroidie, cel puţin în ceea ce privește cataracta.

Hipoparatiroidia este sigură în cazurile descrise de Pende. Concepţia sa referitoare la un nanism hipoparatiroidian pare cu atît mai justificată, cu cît știm astăzi că ablaţia paratiroidelor la animalele tinere determină o întîrziere importantă a creşterii, cînd animalele supravieţuiesc. Harvier a observat fenomenul la iepure, Trendelenburg și Bülbring la şobolani.

Pe de altă parte, nu ne putem opri de a observa asemănarea dintre nanismul paratiroidian al lui Pende și oprirea în creştere pe care Barber a descris-o sub numele de *nanism renal*. Mai multe simptome sînt comune. Astfel găsim în ambele talia mică, *genu valgum*, hipocalcemia, hiperfosfatemia și ne punem întrebarea dacă în unele forme de nanism renal paratiroidele nu sînt interesate în mod primitiv sau secundar.

Alterațiile osoase care au un caracter rahitic ridică aceeași problemă.

Există de altfel şi un *nanism rahitic*, în care tulburările de creştere sînt legate de deformaţia oaselor lungi și în a cărui patogenie avitaminoza D pare să aibă un rol foarte important.

Amintim aici că într-un caz, pe care Erdheim l-a calificat drept rahitism și în care Bergstrand a făcut diagnosticul retrospectiv de nanism renal, s-a găsit o tumoare paratiroidiană.

Desigur tulburările de insuficienţă renală dau nota caracteristică nanismului renal, pentru care Apert a descris de altfel și forme fruste, cu

tulburări de creştere fără deformaţii sau cu simplu infantilism fără nanism.

Fanconi a relatat un caz de nanism cu alteraţii renale (degenerescenţă grăsoasă vacuolară a epiteliului tubilor), în care exista în plus glicozurie şi hipofosfatemie.

Pentru Löschke tulburările de creştere „renale" nu sînt consecinţa bolii rinichilor, ci ţin de o tulburare congenitală a „impulsului de creştere" care poate duce, nu numai la nanism ci şi la gigantism. Concepţia aceasta ni se parte discutabilă.



Un rol important, pare a reveni de asemenea *timusului,* în fenomenele de creştere. Din nenorocire ştim prea puţin referitor la patologia acestei glande la om. Unii autori au vorbit de un infantilism timic, caracterizat prin volumul mare al acestui organ, prin absenţa sau întîrzierea pubertăţii şi prin lungimea membrelor inferioare. Acest caracter, aminteşte insuficienţa prepuberală a glandelor genitale.

Este probabil că pe de altă parte, unele încetiniri ale creşterii, coexistînd cu o slabă dezvoltare a aceloraşi glande, reprezintă cazuri de insuficienţă timică.

Mai bine studiată este problema atimiei la animale. Majoritatea autorilor au obţinut o oprire în creştere, cu o accentuare a transpiraţiei osoase. La unele specii (cîine, pisică) unii autori (Basch, Klose, Vogt şi Matti) au obţinut o reducere şi mai însemnată a creşterii cu decalcifiere importantă a oaselor şi alteraţii de tip rahitic.

Din contră, tratamentul timic determină uneori o exagerare a creşterii. Parhon şi Cahane au observat acest fenomen la păsări; la cobai însă s-a obţinut o întîrziere a creşterii (Parhon, Mîrza şi Cahane).

Interesant este să notăm că Asher şi colaboratori au putut extrage din timus o substanţă pe care au numit-o *timocrescină,* substanţă neproteică care determină o exagerare a creşterii şi a dezvoltării glandelor genitale la animalele de experienţă.

Şi corpusculii postbranhiali par să intervină în creştere. Cîteva experienţe pe puii de găină (Parhon, Derevici şi Werner) par a pleda pentru această concluzie. Animalele au fost oprite în dezvoltare, dar experienţele ar trebui să fie reluate. Pe de altă parte, extirparea corpusculilor carotidieni la animale tinere a determinat de asemenea o oprire a creşterii.

În ceea ce priveşte suprarenalele, extirparea unilaterală a uneia din aceste glande a condus în experienţele lui Fereira da Mira — pe cîine — la o creştere mai însemnată faţă de martori. Animalele au crescut mai înalte şi mai lungi, luînd aspectul de „levrete".

Lucke, extirpînd o suprarenală şi denevrînd pe cealaltă la cîini tineri, obţine o oprire în creştere asemănătoare cu acea de cauză hipofizară (tulburări în creşterea perilor, sensibilitate la insulină, tendinţa la hipoglicemie, scăderea calciului în oase etc.). Hipofiza, pare că ar acţiona prin intermediul glandelor suprarenale. La om s-a descris de Morlat un

infantilism suprarenal, ce pare a fi însoțit de nanism. Tot astfel distrofia numită *progeria* se însoțește de nanism. Or, insuficiența corticorsuprarenală pare a avea în această distrofie rolul esențial.

Coryn, în cercetările sale experimentale, a observat alterații ale cartilajelor la animalele cărora le-a extirpat suprarenalele.

Nu cunoaștem încă cercetări făcute pe animale, cu adrenalină și cortină, pentru a se studia efectul lor asupra creșterii.

Totuși, în experiențele lui Parhon, Cahane și Mîrza referitoare la hidratarea organelor și țesuturilor, injecțiile repetate de adrenalină sau de lipoizi suprarenali au determinat o încetinire a creșterii la cobai tineri.

La om hiperfuncția corticosuprarenală pare a determina o exagerare a creșterii dar și osificația prematură a cartilajelor de conjugare.



Glandele genitale, testiculele și ovarele, intervin de asemenea în fenomenele creșterii. Anorhidia și anovaria se traduc, printr-o persistență mai îndelungată a cartilajelor de conjugare, ducînd la o prelungire a perioadei de creștere, ceea ce determină o dezvoltare marcată a taliei datorită mai ales alungirii membrelor inferioare.

Din contră, intrarea în funcție mai precoce a glandelor genitale, primitivă sau secundară, printr-un exces de hormon gonadotrop sau prin insuficiență epifizară, conduce la osificarea precoce a cartilajelor de creștere și deci la scurtarea taliei în special prin aceea a membrelor inferioare [1]).

Adăugăm aici că și glanda mamară ar putea avea un rol inhibitor în creștere. O bolnavă atinsă de encefalită și care prezenta o macromastie considerabilă (a cărei observație a fost publicată de Constanța Parhon-Ștefănescu) prezenta în același timp o oprire a creșterii realizînd un adevărat nanism. Firește că partea care revine glandei mamare, ca și aceea ce trebuie atribuită leziunilor centrilor nervoși, este de discutat.

La copil, insuficiența pancreatică (nanismul cu infantilism insulinogen a lui Fliegerbaum) și cea hepatică determină de asemenea o reducere a creșterii. Nu știm în ce măsură hiperfuncțiile acestor organe pot conduce la o exagerare a acestui fenomen, totuși Alice Graham și Clara Cord au observat că tratamentul cu ficat a determinat o exagerare a creșterii la puii de găină.

In experiența lui Parhon, Cahane și Mîrza, injecțiile cu insulină ca și tratamentul cu pulbere hepatică au determinat mai degrabă o încetinire a creșterii, animalele tratate rămînînd mai mici față de martori.

[1]) Antagonismul între fenomenele de creștere și cele de reproducere se observă și la vegetale. Inflorirea este însoțită la unele specii (trandafirii urcători spre exemplu) de o oprire a creșterii de ramuri noi. Acestea încep din nou să crească o dată cu încetarea înfloririi. Din contră, trandafirii ziși „buchetari“ înfloresc mult și continuu, dar rămîn mici față de cei urcători.

Am văzut pe de altă parte, că există un infantilism cu nanism pelagros, ceea ce arată că şi avitaminozele (precum şi alte carenţe nutritive) pot interveni în creştere.

Împreună cu Bakk, Parhon a observat un copil de 13 ani atins de nanism şi anemie pernicioasă. Talia (1,14 m) şi aspectul general amintesc în acest caz pe acelea ale unui copil de şapte ani. Metabolismul bazal este la limita superioară normală + 9,3%, numărul hematiilor este de 2 932 000, al leucocitelor de 10 000, hemoglobina 60% şi valoarea globulară 1,63. Se notează în plus prezenţa hematiilor nucleate, poikilocitoză, anizocitoză şi anizocromie.

Acest caz pune problema unei forme speciale de nanism, în legătură cu anemia pernicioasă şi în mod indirect cu insuficienţa de secreţie a principiului intrinsec al lui Castle.

Cum însă par a exista raporturi între această secreţie, funcţiile hipofizei şi a centrilor vegetativi de la baza creierului, intervenţia directă sau indirectă a glandei şi a centrilor menţionaţi se poate discuta şi în acest caz de nanism.

Mai amintim aici, nanismul din „boala coeliacă" a lui Gée care se manifestă prin diaree cronică cu tulburări însemnate în digestia grăsimilor, a protidelor şi a hidrocarbonatelor, meteorism abdominal, anemie, osteoporoză, hipocalcemie frecventă, astenie şi nanism. Herter a vorbit de „infantilism intestinal".

În observaţia recentă a lui Lesné şi Launay, o fată de şapte ani avea talia unui copil de patru ani şi jumătate. Starea psihică este aceea a vîrstei reale.

Deficitul în absorbţia şi asimilaţia vitaminelor, pare să aibă un rol important în patogenia tulburărilor osoase şi de creştere în aceste cazuri. Dar rolul acestui deficit nu este singurul. Patogenia bolii este încă discutabilă. O tulburare primitivă în inervaţia intestinală, pare a avea o importanţă principală.

Un grad anumit de nanism se observă şi în unele distrofii cu patogenie încă puţin elucidată, cum ar fi spre exemplu boala lui Lobstein (boala scleroticelor albastre) sau dizostoza cleidocraniană ereditară.

Şi în osteoza paratiroidiană se poate observa o scurtare a taliei prin resorbţie osoasă. Scurtări de talie consecutive alteraţiilor tardive ale oaselor se pot observa şi în osteomalacie şi chiar în gigantism. Dar în aceste cazuri s-ar putea vorbi despre false forme de nanism.

Este locul să menţionăm o formă specială de nanism, *acondroplazia* care are probabil legături cu glandele endocrine.

Acest sindrom osos poate fi ereditar şi familial. Pe de altă parte, există şi rase de animale cu membrele scurte sau scurte şi încovoiate. Rasa de cîini şoricari este un exemplu tipic.

La om, acondroplazia se caracterizează printr-un cap brahicefal, cu nasul turtit, înfundat la rădăcină, prin lungimea normală sau aproape a trunchiului, astfel încît dacă individul stă în poziţia şezîndă nu dă impresia unui pitic. Din contră, cînd stă în picioare, scurtimea taliei apare evidentă din cauza scurtimii membrelor inferioare. Acestea sînt uneori încovoiate, cu concavitatea înăuntru, membrele superioare sînt scurte, extremităţile digitale abia ajungînd la cuta vintrei. Degetele sînt depăr-

tate la extremități (indexul, inelarul și mediusul) de unde *mîna în trident* a lui Pierre Marie. Există în plus o tendință la ștergerea diferențelor dintre lungimea degetelor. Musculatura este puternică. Organele genitale sînt bine dezvoltate. Pe radiografii, extremitățile osoase par îngroșate, anumite reliefuri ca V deltoidian apar mai evidente la locul de inserție al acestui mușchi formînd o adevărată tuberozitate (Parhon).

Acondroplazia este o formă ereditară de nanism. Legăturile ei cu variațiile funcțiilor endocrine nu sînt admise de toți aceia care s-au ocupat cu studiul problemei, dar credem că ele nu pot fi contestate fără probe noi. Raporturile acondroplaziei cu glandele endocrine au fost susținute de mai mulți autori. Astfel Poncet a făcut să reiasă contrastul dintre gigantism și acondroplazie.

Pe baza aceluiași contrast, Parhon, Șunda și Zaplachta au susținut că în acondroplazie trebuie să existe o insuficiență relativă a hipofizei, tiroidei și timusului și o hiperfuncție a glandelor sexuale.

Unul din noi (Parhon) s-a gîndit de mult la necesitatea studiului glandelor endocrine a animalelor cu membre scurte, cum sînt cîinii șoricari.

Margarette Meissner, studiind tiroida la această varietate de cîini, a observat că organul este relativ mic în epcoa de creștere și din contra este mai mare, față de aceea a animalelor martore, în epoca maturității sexuale. În afară de aceasta, foliculii sînt mai mici și mai numeroși în tiroida cîinilor cu membrele scurte. Autoarea se gîndește la o stare hiperfuncțională a tiroidei la această rasă de cîini.

În același sens pledează și observația mai veche a lui Cavazzani, raportată asupra cazului unei femei, care a luat timp de mai multe luni tablete de glandă tiroidă pentru a slăbi, continuînd tratamentul și în timpul unei sarcini. Copilul rezultat din această graviditate a fost un acondroplazic.

În cazul descris de Maggiore, un copil cu leziuni osoase multiple, cu alterații rahitice ale articulațiilor condrocostale și „acondroplazia gambelor" era fiul unui basedowian.

Calmann a notat de asemenea la acondroplazici alterații ale tiroidei, constînd din aglomerări nucleare, ce reprezentau pe cît se pare limfocite.

Dar Legry și Reynault, în trei cazuri, n-au putut observa alterații ale tiroidei. Parhon și Șunda, la un acondroplazic alcoolic, care a sucombat în urma unei infecții, au găsit o tiroidă normală ca volum și greutate, constituită mai cu seamă din vezicule mici (existau și medii, chiar dilatate) cu coloid bazofil în cele mai multe din ele. În unele exista coloid eozinofil de consistență slabă; palid. Granulațiile lipoidice erau abundente în celulele pereților veziculari și în celulele descuamate. O congestie intensă capilară făcea aparentă o rețea vasculară în jurul foliculilor.

Alți autori au găsit de asemenea oarecare leziuni în tiroidă, dar cazurile lor erau complicate unele de mixedem (Symmers și Walace, altele de reumatism cronic deformat (Claude și Blanchetière) sau de leziuni în șaua turcească (Netschajewa), așa că modificările din tiroidă puteau fi datorite și acestor cauze.

Frey a studiat mai de curînd (1934) hipofiza și tiroida cîinilor șoricari și a găsit o însemnată vascularizație a lobului anterior al hipofizei, cu o predominanță marcată a celulelor eozinofile, bazofilele putînd fi reduse la cîteva celule risipite. Lobul intermediar este mult dezvoltat și bogat în coloid.

Tiroida arată o tendință însemnată la descuamare celulară, la formarea de celule rotunde și la scăderea coloidului și a iodului.

S-au mai notat în unele cazuri de acondroplazie, leziuni ca: hiperplazia suprarenalelor (Ross), fenomene de interrenalism (Mathias) etc.

Cornelia de Lange a descris sub numele de *Amstelodamensis* un tip degenerativ special, congenital, constînd în nanism, craniu mic și scurt, sprîncenele groase și îmbricate, rădăcina nasului largă, narine ce privesc înainte, buza superioară trasă în sus, bolta palatină înfundată, degetul mic scurt și încovoiat, sindactilie între degetul al doilea și al treilea la picior. Vedder a studiat un caz analog. În unele cazuri se pare că trebuie să invocăm alterații ale centrilor vegetativi.

În cazul publicat de Van Gehuchten și Appelmann era vorba de un nanism cu imbecilitate și alopecie decalvantă, ce data de la vîrsta de opt ani, la o femeie de 28 de ani cu talia de 1,36 m, greutatea de 36 kg, sprîncenele, părul pubian și axilar absente, unghiile și dinții normali. M.B. — 21 %; R.B.W. negativă. Noi am observat oprirea creșterii, în urma encefalitei epidemice.



În ceea ce privește acțiunea intimă a glandelor endocrine asupra cartilajelor de creștere găsim în literatura medicală următoarele date:

G. Coryn, care a consacrat acestei probleme o lucrare interesantă, este de părere că celulele eozinofile ale hipofizei sau mai exact auxhormonul hipofizar, nu lucrează decît asupra proliferării celulare. Celelalte faze ale osteogenezei encondrale nu sînt influențate de acest hormon. Pentru Coryn în afecțiunile ce țin de hiper- sau hipoeozinofilie, cartilajele se osifică la data normală, calcifierea scheletului nu este tulburată, iar artritele deformante anchilozante lipsesc.

Unele rezerve, ni se par necesare față de această concluzie. În nanismul hipofizar ca și în unele forme de gigantism cartilajele de creștere persistă un timp îndelungat. Dar trebuie pe de altă parte să recunoaștem rolul hiposecreției hormonului tireotrop, în primul caz și al celui gonadotrop în ultimul etc.

Pe de altă parte Silberberg (1935) studiind acțiunea hormonului de creștere a hipofizei asupra osificării encondrale, a observat o transformare a celulelor mezenchimale în condro — și osteocite și o creștere în număr și volum a celulelor cartilaginoase. Se observă mitoze numeroase, stroma scade, linia epifizară se osifică și se închide. Se produce o calcifiere celulară. Procesul se observă atît la diafize cît și în epifize. Cercetările sale au fost făcute pe cobai.

Glandele sexuale, după toți autorii care s-au ocupat de această problemă, grăbesc osificarea encondrală. După Silberberg ele ar acționa

stimulînd hipertrofia celulelor cartilaginoase, care este întîrziată prin castrație. Injecțiile de foliculină, în special la animalele castrate, corectează această tulburare.

Există un paralelism, pe care îl putem confirma, între hipertrofia celulară și resorbția substanței fundamentale a cartilajului. Cînd hipertrofia este accelerată, proliferarea se oprește, persistînd fără însă a fi accelerată, cînd hipertrofia este întîrziată. Glandele sexuale nu lucrează asupra proliferării, decît ca o frînă. După Coryn ele nu au o acțiune asupra calcifierii scheletului sau articulațiilor.

Paratiroidele nu intervin, după același autor, în proliferarea și hipertrofia celulară. Rolul lor s-ar mărgini numai la calcifierea scheletului. Am văzut totuși că Pende a descris un nanism hipoparatiroidian și că pe de altă parte Trendelenburg a observat încetinirea creșterii la șobolanii tineri cu paratiroidectomie parțială.

În ce privește rolul glandei tiroide, Hoffmeister examinînd cartilajele de creștere la iepurii etiroidați la vîrstă tînără, a observat pe lîngă scăderea proliferării celulare, formarea unor cavități veziculare în substanța fundamentală.

La o pisică hipertiroidizată Elena Vasiliu a găsit cartilajul de creștere mai îngust decît la martor.

Maria Ștefănescu a găsit că hipertiroidizarea determină la cobaiul tînăr, modificări importante în cartilajul de conjugare. Celulele seriate sînt mai puțin numeroase și dispuse în mod mai neregulat decît la martor. Ele sînt în plus mai rotunjite, amintind pe acelea ale cartilajului calcifiat. În totalitate cartilajul este mai îngust. Vascularizarea lui ca și aceea a măduvei osoase este mai activă.

Coryn admite că insuficiența tiroidiană determină oprirea proliferării celulare precum și absența hipertrofiei celulare, ultima fiind responsabilă de persistența anormală a cartilajelor de creștere.

Hipertiroidia determină accelerarea proliferării celulare și a hipertrofiei, însă noi cercetări sînt necesare cu privire la influența dozei. Glanda tiroidă intervine, după acest autor, în aceste trei procese care conduc la creșterea și osificarea encondrală. Hammet a observat la șobolan, că fenomenele de creștere sînt cu atît mai întîrziate cu cît tiroidectomia este practicată mai tardiv. Goldberg și Simpson confirmă persistența cartilajelor de creștere la miei etiroidați. Maria Ștefănescu, studiind aceste cartilaje la cobai etiroidați și la martori, a găsit în două cazuri din cinci, pe care le-a socotit utilizabile, că proliferarea celulelor ca și osificația erau puțin active la animalele operate.

Rolul suprarenalelor în creștere este încă prea puțin studiat.

În ceea ce privește acțiunea hormonilor genitali asupra cartilajelor de creștere, Parhon și Constanța Parhon-Ștefănescu studiind pe patru animale tinere (două cobăițe și două cățele) acțiunea foliculinei asupra cartilajelor de creștere, au constatat că numărul de celule din zona de cartilaj hipertrofiat este mai mare față de acele din zona de cartilaj seriat, la animalele tratate, ceea ce duce la concluzia că hormonul feminin accelerează osificația. Se știe că aceasta din urmă este întîrziată la animalele castrate.

C o r y n găseşte de asemenea că foliculina are o acţiune stimulantă asupra hipertrofiei celulare a cartilajelor de creştere, proces ce precede osificaţia.

Hormonii intervin fără îndoială şi în fenomenele de creştere ale vegetalelor. W e n b şi K ö g l au arătat că celulele vegetale prezintă două feluri de creştere: una urmată de o diviziune specifică regiunilor meristematice şi o alta provocată de anumite substanţe chimice şi caracterizată printr-o mărire de volum a celulei.

Mai mulţi autori (K ö g l, H a a g e n, S m i t şi E r x l e b e n) au izolat din uleiul de germene de porumb şi din urină două substanţe care în cantităţi destul de mici pot determina alungirea coleoptilului de ovăz, substanţe cărora le-au dat numele de auxine.

Cele două substanţe (auxina *a* şi *b*) diferă între ele printr-o moleculă de apă. Formula lor este destul de complicată.

Mai tîrziu, K ö g l a extras din urină o nouă substanţă, complet diferită din punct de vedere chimic, dar avînd aceleaşi proprietăţi ca şi precedentele faţă de coleoptilul de ovăz. Această substanţă a fost numită hetero-auxină şi K ö g l a stabilit că este vorba de acidul β-indolilacetic.

La noi în ţară, S o l a c o l u, M a r g a r e t a şi C o n s t a n t i n e s c u au făcut cercetări întinse cu această substanţă precum şi cu altele, confirmînd pe unele din cele precedente şi aducînd fapte noi, asupra cărora nu este locul să insistăm. Ne mulţumim a spune, că unele substanţe excită în mod considerabil creşterea rădăcinilor, altele determină umflarea axului hipocotilului etc. Indolul, nucleul de bază al substanţelor studiate, este foarte puţin activ faţă de celula vegetală. Din contra introducînd acidul acetic sau propionic (ei înşişi fiind inactivi) în poziţia β, se obţin corpuri cu o înaltă activitate. Efectul excitantului variază cu planta şi natura ţesutului pe care se experimentează.

Triptofanul este inactiv pe cînd acidul β-indolilpropionic este foarte activ. Primul diferă de ultimul, prin prezenţa unei amine primare fixată în poziţia β pe lanţul lateral. Această funcţie suprimă deci activitatea fiziologică şi morfogenetică a substanţei de care a fost vorba.

După cercetările lui M a u g e n o t, colchicum determină de asemenea hipertrofia rădăcinilor la unele plante.

Substanţele, pe seama cărora se face creşterea, sînt acelea, din care sînt constituite în genere fiinţele vieţuitoare: protide, lipide, glucide, substanţe minerale şi apă. Unii acizi aminaţi ca lizina sînt indispensabili. Fermenţii şi vitaminele intervin desigur ca şi hormonii. Vitamina D intervine fără îndoială în procesul osificaţiei, vitamina A joacă un rol în procesele de creştere, iar vitamina B intervine poate în dezvoltarea sistemului nervos.

Creşterea are loc nu numai în lungime ci şi în lărgime. Pentru sistemul osos aceasta făcîndu-se pe seama periostului. De altfel, osificaţia pe seama unei membrane are loc şi în alte regiuni, în special la craniu.

Creşterea nu se limitează numai la oase. Ea este un proces general interesînd toate ţesuturile.

Unele din ele cresc mai repede, altele mai încet în diferitele faze ale dezvoltării. Există o creştere diferenţială după expresia lui H a m m e t.

Diferitele organe, țesuturi etc., au o „curbă vitală".

Astfel, glandele genitale stau în stare de repaus relativ, din momentul nașterii pînă în apropierea pubertății, cînd încep să funcționeze activ, pentru ca ulterior activitatea să se reducă, aceea a ovarelor încetînd complet sau aproape, la vîrsta de 50 de ani.

Pentru tiroidă s-a descris de asemenea o accentuare a dezvoltării și funcției ei în epoca prepuberală, a menopauzei și ulterior pe la vîrsta de 60 de ani.

Înainte de a merge mai departe, ni se pare necesar să indicăm mediile găsite pentru talie și greutate la diferite vîrste în perioada de creștere și să notăm de asemenea etatea la care apar unele puncte de osificație sau la care se termină osificația unora dintre cartilajele de creștere.

Ultima indicație, este capabilă să ne arate dacă un pitic mai are sau nu posibilitatea să crească mai departe sub influența unui tratament.

Tabelul nr. 1 este întocmit de Quételet. Deși cifrele medii pot suferi oarecari variații după regiunile geografice, mediul social etc., ele sînt totuși suficiente pentru a ne putea conduce din punctul de vedere practic.

Tabelul nr. 1

Vîrsta (ani)	Talia cm)	
	Bărbați	Femei
1	69,8	69
2	79,1	78,1
3	86,4	85,4
4	92,7	91,5
5	97,7	97,4
6	104	103
7	110	108
8	116	114
9	121	119
10	127	124
11	132	130
12	137	135
13	143	140
14	146	144
15	151	148
16	155	152
17	159	154
18	163	156
19	165	157
20	166	157
25	168	157
30	168	158

Pende dă următoarele cifre (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Vîrsta	Talia (cm)		Greutatea (kg)	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
15 zile	51,3	50,3	3,660	3,600
1 an	74,3	71,5	9,400	9
2 ani	82,7	81,2	12,100	11,400
3 „	91,7	91,3	13,600	13,100
4 „	97,8	97,5	15	15,100
5 „	100	103	15,500	16,500
6 „	108	106	19,600	18,100
7 „	117	116	21	20,410
8 „	122	121	22,180	21,940
9 „	127	125	26,060	25,070
10 „	133	131	27,730	28,120
11 „	138	135	32,200	29,950
12 „	143	148	37,060	36,020
13 „	150	148	42,370	41,240
14 „	154	152	44,900	42,350
15 „	160	153	50,800	47,350
16 „	165	154	57,700	48,910
17 „	167	155	61,510	51,490
18—20 ani	167	156		54,200
20—30 „	167	156		54,600
30—50 „	167	154		54,100
50 „	167	149		57,200

Cu privire la datele referitoare asupra creșterii în greutate și în înălțime a copiilor la noi în țară Budu ne-a comunicat cifrele referitoare la înălțimea și greutatea elevilor de ambele sexe, de la școlile primare din capitală. Credem util a le reproduce aici (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3

Variații în ultimii 10 ani ale cifrelor medii găsite anual

Vîrsta (ani)	Talie (m)		Greutate (kg)	
	Băieți	Fete	Băieți	Fete
7— 8	1,16—1,18	1,14—1,18	21 —23,200	20—21,700
8— 9	1,23—1,24	1,21—1,23	23,500—26,500	21—23,800
9—10	1,26—1,31	1,23—1,27	26 —29,900	24—26,700
10—11	1,30—1,35	1,29—1,33	30 —32	27—30,500
		Cifre medii		
7— 8	1,174	1,164	22,300	21,400
8— 9	1,231	1,218	24,800	23,800
9—10	1,280	1,259	27,500	26,400
10—11	1,326	1,314	30,600	29,000

Manicatide (1932) dă următoarele date (tabelul nr. 4) relative la greutatea și lungimea copiilor de la 1 la 15 ani:

Tabelul nr. 4

Vîrsta (ani)	Talie (cm)	Greutate (kg)
1	72	9,800
2	83	12,000
3	89,4	13,700
4	96,9	15,000
5	105	16,300
6	110	18,100
7	115	20,000
8	120	21,500
9	126	24,300
10	131	26,200
11	134	28.500
12	139	31,600
13	146	36,250
14	154	42,000
15	160	48,000

Kretschmer dă următoarele cifre (tabelul nr. 5) pentru talie și greutate în raport cu diferitele tipuri constituționale:

Tabelul nr. 5

	Tip Leptosom		Tip Picnic		Tip Atletic	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
Talia (m)	1,68	1,53	1,67	1,56	1,70	1,63
Greutatea (kg)	50,500	44,400	68,000	56,300	62,900	61,700

În ceea ce privește fenomenele de osificație (necesare a fi cunoscute din punct de vedere practic) puse în evidență mai cu seamă prin examenul radioscopic, reținem următoarele date (după Dubreuil):

Osul mare este vizibil între 3 și 6 luni, unciformul între 4 și 6 luni, piramidalul între 2 și 5 ani, metacarpienii, punctele epifizare ale falangelor, falanginelor și falangetelor membrelor superioare între 2 și 3 ani. Semilunarul între 3 și 5 ani. Trapezul și scafoidul între 4 și 5 ani. Trapezoidul la 6 ani.

Punctul cefalic al radiusului între 5 și 6 ani, cel stiloidian între 7 și 8 ani. Punctul bicipital al radiusului la 8 ani. Punctul cefalic al cubitusului între 7 și 9 ani, cel olecranian între 10 și 13 ani, cel stiloidian între 14 și 15 ani. Cartilajul de conjugare superior al radiusului se osifică între 16 și 18 ani, ale metacarpienelor între 16 și 18 ani, ale falangelor între 18 și 20 ani. Cartilajul de conjugare superior al femurului între

18 și 20 de ani, cel inferior între 22 și 24 ani. Pentru tibia osificarea cartilajului inferior se produce între 16 și 18 ani, iar a celui superior între 18 și 24 de ani.

Datele de mai sus sînt suficiente pentru a ne orienta din punct de vedere al practicii medicale



Trecem acum la studiul ilikidistrofiilor propriu-zise:

Sub numele de *ilikidistrofii*, vom înțelege tulburările de evoluție ce fac ca individul să prezinte un aspect morfologic și funcțional, care nu corespunde vîrstei sale. Vom distinge ilikidistrofii printr-o evoluție prematură și altele printr-una întîrziată.

Primele sînt reprezentate prin *pubertatea precoce*, celelalte prin *fetalism, infantilism, juvenilism*, de care se leagă și starea numită de Bauer „chétivisme".

Alături de aceste distrofii evolutive este locul să distingem un alt grup mare, pe cele involutive, între care vom clasa și *bătrînețea* zisă „normală" față de care *senilitatea* (sau senilismul), *gerodermia, infantilismul regresiv* și chiar *progeria* reprezintă forme de involuție anticipată.

Vom începe cu studiul ilikidistrofiilor prin întîrziere evolutivă, acest studiu fiind pentru moment mai înaintat

INFANTILISMUL ȘI FETALISMUL

Această ilikidistrofie reprezintă o întîrziere evolutivă, pe care Meige o caracterizează prin „persistența caracterelor morfologice proprii copilăriei, la un individ care a atins sau a trecut de vîrsta pubertății, întîrzierea dezvoltării fizice fiind însoțită în general de o întîrziere a dezvoltării psihice".

Pentru Meige noțiunea de infantilism este din punct de vedere somatic o noțiune pur morfologică. El admite totuși un infantilism cu gigantism, or, talia înaltă este departe de a fi un atribut morfologic al copilăriei.

În aceste cazuri de gigantism cu infantilism, cartilajul de conjugare persistă și continuă a prolifera, ceea ce duce la o creștere marcată a taliei; timusul persistă etc. Forma aceasta reprezintă deci un infantilism în înțelesul fiziologic al cuvîntului.

Să vedem pe scurt rolul diferitelor glande endocrine în infantilism

La studiul sindroamelor hipofizare am văzut caracterele infantilismului cu nanism și a celui cu gigantism, nu mai revenim deci asupra lor.

Am văzut de asemenea caracterul insuficienței tiroidiene, pe care îl regăsim la infantilii mixedematoși.

Hertoghe admitea forme parțiale de infantilism distiroidian, în care îngloba de altfel toate formele de infantilism. Astfel, el admitea un infantilism dentar, unul al sistemului pilos, un altul vocal (persistența caracterelor vocii infantile la adolescenți sau adulți) un infantilism vezi-

cal etc. Incontinența nocturnă, zisă esențială, era pentru Hertoghe un caracter de infantilism.

Meige și Ostwald, nu au admis aceste forme parțiale. Pentru ei infantilismul presupune o oprire în dezvoltarea organismului în totalitatea lui, opinie pe care o împărtășim. Totuși anumite rezerve trebuie făcute.

În unele cazuri de infantilism, oprirea în dezvoltarea organelor genitale este mai însemnată decît în altele. Așa se întîmplă în special în infantilismul hipofizar. În afară de aceasta, intervenția unor factori accesorii pe un teren „disendocrinian" ar putea să influențeze într-un mod mai pronunțat un organ sau altul.

Trebuie să ținem seama și de organele asupra cărora glandele lucrează și care pot fi influențate și de factorii neendocrinieni.

Brissaud observă alături de infantilismul adevărat, care ar fi totdeauna de origine hipotiroidiană, un *infantilism de tip Lorain* reprezentat prin indivizi cu talia mică dar a căror segmente sînt proporționale, cu acelea ale adulților. Nu se observă la ei disproporția între cap și trunchi. Toracele este larg și bazinul îngust la bărbat. La femeie, bazinul nu atinge lărgimea normală dar este totuși mai larg decît la bărbați. Țesutul adipos adeseori este mai puțin abundent. Organele genitale rămîn puțin dezvoltate, la bărbați fața este glabră. Regiunile axilară și pubiană sînt glabre la ambele sexe. La femeie mamelele nu se dezvoltă și menstruația este absentă.

Există deci o oprire sau o întîrziere în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

Se poate observa și o întîrziere în osificarea cartilajelor de creștere (Hertoghe și Ettore Levi).

Starea psihică a acestor bolnavi este apropiată de cea a adulților.

Între forma aceasta de infantilism și cel hipotiroidian caracteristic sau cel hipohipofizar se pot observa toate formele de trecere.

Unele asociații morbide ca obezitatea, pelada, lentigo, boala lui Recklinghausen (neurofibromatoza), miopia primitivă, merită a fi semnalate aici, la fel ca și confuzia mintală observată de Parhon (care a cedat sub influența tratamentului tiroidian).

O mențiune specială merită infantilismul mintal ale cărui raporturi cu alterațiile funcțiilor endocrine rămîn încă de elucidat.

Notăm că mai mulți autori (Apert, Vigouroux și Delmas, Klippel și Chabrol, Syredey și Lemaire, Parhon și Țupa, De Brien etc.) au observat alterații ale glandelor endocrine în infantilism.

Tiroida era de cele mai multe ori redusă de volum și greutate, cu alterații de scleroză și adeseori, foliculare.

Există însă cazuri, ca acela descris de Delpeuch, în care nu s-au găsit leziuni tiroidiene.

Printre factorii etiologici ai infantilismului s-au invocat intoxicațiile părinților, printre altele alcoolismul. Legendre a incriminat saturnismul și morfinismul părinților, iar Agostini pelagra la ascendenți. Pelagra copiilor poate fi de asemenea o cauză de infantilism. Într-un caz

observat de Parhon, mama prezenta un chist hidatic în timpul sarcinii și copilul s-a născut înainte de termen.

Brouardel a incriminat surmenajul și sedentarismul în timpul vieții școlare.

Unele infecții ca lepra, tuberculoza și mai ales sifilisul pot de asemenea să intervină.

Parhon și Papinian au relatat un caz de infantilism la o fată cu sifilis ereditar. Lancereaux și De Brien au incriminat paludismul, al cărui rol etiologic a fost semnalat de Hertoghe și pentru mixedem.

Patogenie. Rolul tiroidei în patogenia infantilismului nu suferă nici o îndoială, iar cazurile de mixedem congenital realizează nu numai un infantilism, ci pînă la un punct, chiar o stare de fetalism. Unele simptome, ca poziția joasă a ombilicului, asupra căreia a insistat Argutinsky, vorbesc în acest sens.

Pe de altă parte, Hertoghe a demonstrat rolul eficace al tratamentului tiroidian în cazuri de infantilism, rol de care ne-am putut convinge de repetate ori.

Acest rol este evidențiat și prin oprirea metamorfozei la mormolocii etiroidați sau prin apariția rapidă a acesteia la mormolocii rămași nemetamorfozați dar cu maturația organelor genitale, stare care din unele puncte de vedere poate fi privită ca o formă de *embrionism.*

Rolul glandei tiroide în infantilism este dovedit și în mod experimental prin rezultatul obținut după extirparea acestui organ la bobocii de gîscă. La aceștia, starea infantilă se caracterizează și prin aceea că suprafața corpului este acoperită de puf, pe cîtă vreme la animalele mai în vîrstă sau adulte acesta este înlocuit prin pene adevărate. C. I. Parhon și C. C. Parhon extirpînd glanda tiroidă la boboci, observă persistența pufului, la vîrsta cînd martorii care au și crescut, au corpul acoperit cu pene de tipul definitiv.

Insuficiența tiroidiană datînd din copilărie este o condiție suficientă pentru a împiedica evoluția de la starea infantilă la pubertate și se pare că se poate afirma pentru specia umană ca și pentru unele specii animale, că fără intervenția hormonului tiroidian nu poate să existe pubertatea.

Aceasta din urmă necesită și intervenția altor glande: ovarele și testiculele în special. Deci opinia că infantilismul adevărat ar fi totdeauna numai de origine tiroidiană nu mai poate fi admisă astăzi.

Nu este nici o îndoială că și insuficiența altor glande endocrine, hipofiza în special și suprarenalele pot împiedica și ele apariția pubertății. Cunoaștem în special rolul hipofizei în secreția hormonilor gonadotropi, ce pun în funcție glandele genitale, determinînd apariția pubertății.

Am văzut de asemenea că există un infantilism prin insuficiența insulelor lui Langerhans.

Diagnosticul infantilismului este în genere ușor de făcut. Atîta timp cît organismul nu are proporțiile pentru vîrsta respectivă și pubertatea nu s-a instalat, cartilajele de conjugare persistînd după vîrsta cînd trebuiau

să fie închise, vorbim despre infantilism. Cînd caracterele juvenile persistă la o vîrstă mai înaintată, vom vorbi de juvenilism.

Se va putea vorbi de „chétivisme“ (B a u e r) cînd individul este puțin dezvoltat, însă proporțional și pubertatea stabilită cel puțin în mod relativ.

Netratat, infantilismul poate persista mult timp. L a n c e r e a u x l-a văzut la 40 de ani. Rezistența la diferitele boli pare scăzută în infantilism.

Tratamentul infantilismului trebuie să vizeze etiologia bolii : sifilisul, paludismul etc.

În general tratamentul este lipsit de eficacitate dacă nu adăugăm și pe cel opoterapic, care în cele mai multe cazuri va fi cel tiroidian.

Dar tratamentele timic, hipofizar, ovarian, orhitic sînt și ele utilizabile, fie singure, fie asociate cu cel precedent în unele cazuri.

Anumite vitamine A, D, E, sînt de asemenea uneori utile.

Vorbind de sindroamele pluriglandulare am semnalat infantilismul regresiv al lui Gandy ca și gerodermia genitodistrofică

PUBERTATEA PRECOCE

Acest sindrom trebuie considerat ca opus aceluia al infantilismului.

Intervenția glandei tiroide pare a grăbi procesul pubertății; cînd hipertiroidia este prea accentuată se poate întîmpla și contrariul.

Rolul altor glande în producerea pubertății este însă mult mai evident.

În primul rînd, putem să afirmăm că nu există pubertate fără participarea glandelor sexuale, la ambele sexe și un număr de cazuri de pubertate precoce țin de intrarea prea timpurie în funcție a glandelor sexuale, grație unui proces patologic. Așa s-au petrecut lucrurile în cazul descris de S a c c h i, în acelea publicate de M o r e a u, R o w l a n d, N i c h o l s o n și P a r k s - W e b e r S u t t e r l a n d, la băieți și în mai multe cazuri la fete.

O pubertate precoce se poate observa și sub acțiunea hipofizei.

De asemenea, sindromul anepifizar este caracterizat prin pubertate precoce, cu creștere accelerată dar și cu osificație precoce a cartilajelor de conjugare, ceea ce face ca în definitiv, talia celor atinși de acest sindrom, în cazul cînd supraviețuiesc, să nu depășească pe cea medie normală, sau să rămînă ceva sub aceasta.

Există de asemenea o pubertate precoce de origine corticosuprarenală. La fete, sex la care acest sindrom este mai frecvent, în cele mai multe cazuri este însoțit de fenomene de virilism.

Alterații ale centrilor vegetativi de la baza creierului în regiunea corpilor mamilari spre exemplu, pot și ele să determine pubertatea precoce.

De asemenea, există o formă familială și ereditară. Rolul factorilor hormonali în această formă nu este încă bine elucidat, dar este greu a-l pune la îndoială.

ILIKIDISTROFIILE DE INVOLUȚIE

Progeria și matronismul

În anumite cazuri, excepționale desigur, curba vieții este scurtată foarte mult și individul străbate într-un scurt șir de ani faza copilăriei, a pubertății, faza de adolescent, adult și bătrîn.

Exemple tipice din acest punct de vedere sînt: acela pe care Falta îl citează (după Kiernan) referitor la Kratenus — fratele lui Antigonus — care în timp de șapte ani a fost copil, adolescent, adult, tată și bătrîn, sau al lui Ludovic al II-lea al Ungariei (citat după același autor) care la 14 ani avea o barbă dezvoltată și prezenta maturitate sexuală. Căsătorit la 15 ani, deveni cărunt la 18 ani, și sucombă la 20 de ani.

Alături de aceste cazuri de evoluție și involuție (ultra) accelerată, se pare că este locul să menționăm și de distrofia numită progeria — bătrînețea precoce, pe care o întîlnim din fericire destul de rar la unii copii. Ei rămîn mici de talie, țesutul adipos nu se dezvoltă sau regresează, musculatura redusă, sistemul pilos este sărac, cu tegumente subțiri, atrofice, uscate și zbîrcite care apar prea largi pentru corpul pe care îl învelesc, în sfîrșit cu vene proeminente și dentiție alterată, dînd aspectul trist al unor bătrîni înaintați, bătrînețea apărînd în plină epocă a copilăriei.

În oarecare opoziție cu sindromul precedent, putem cita pe acela descris de Pende sub numele de *matronism* și care se observă la fete în timpul copilăriei.

Pende este înclinat să pună acest sindrom pe seama unei supraactivități corticosuprarenale, dar și alte glande pot interveni. În cazul publicat de Parhon și Ornstein metabolismul bazal era mult scăzut, deci se putea admite o hipotiroidie însemnată. Intervenția unei hiperinsulinemii este de asemenea posibilă.

În opoziție cu acest sindrom, progeria pare realmente în legătură cu o insuficiență corticosuprarenală deși intervenția altor glande nu este exclusă. Ne gîndim în special la insuficiența lobului anterior al hipofizei.

SENILITATEA ȘI BĂTRÎNEȚEA

Problema cea mai interesantă este aceea a bătrîneții. O vom studia în mod mai amănunțit.

Între aceasta și senilitate, unii autori nu fac nici o deosebire.

După alți autori ca Metschnikoff, Léri, Zosin etc., prin senilitate se înțelege o bătrînețe anticipată din cauza unor factori exogeni ca infecții, intoxicații etc.

Ni se pare util a ține seama de această concepție, deși pe de altă parte nu pare să existe o deosebire în ceea ce privește natura însăși a manifestărilor senilității sau poate mai bine a îmbătrînirii precoce și aceea a bătrîneții propriu-zise.

Ne vom ocupa în special cu studiul acesteia din urmă, pe care, lăsînd la o parte orice considerație de filozofie biologică, o putem privi ca pe o

adevărată boală, așa cum a conceput-o de multă vreme de altfel Cicerone, care a spus „Senectus ipsa morbus".

Divergențele, ce există din acest punct de vedere între autori, ni se par a proveni din accepțiunea diferită ce se dă cuvîntului normal.

Dacă prin această expresie se înțelege o stare prin care trece orice organism pluricelular ce înaintează în vîrstă, fără ca viața lui să fie întreruptă de un accident (traumatism, infecție etc.) atunci bătrînețea este desigur o stare normală.

Dacă însă dăm cuvîntului normal o semnificație funcțională, și anume aceea de optimum funcțional, atunci ni se pare evident că bătrînețea este o stare patologică ce poate fi clasată printre distrofiile generale și căreia va trebui să-i studiem simptomele, leziunile, modificările chimice ale organelor, etiologia, patogenia și chiar tratamentul.

Este ceea ce ne propunem a face în paginile ce urmează.

Am spus că bătrînețea trebuie considerată ca o distrofie generală. Într-adevăr bătrînii, al căror corp scade, în volum și greutate, a căror coloană vertebrală se încovoaie, al căror păr se albește și cade, a căror piele se subțiază și își pierde elasticitatea, devenind zbîrcită, uscată și aspră, ale căror schimburi nutritive sînt modificate etc., dau într-adevăr convingerea că suferă de o distrofie generalizată.

Să analizăm în mod amănunțit, modificările pe care bătrînețea le imprimă organismului.

Vom trece în revistă, în primul rînd, pe acelea ce se referă la funcțiile vegetative ale organismului pentru a studia mai departe modificările funcțiilor nervoase și în special ale celor psihice.

În ceea ce privește aparatul cardiovascular avem de notat următoarele : inima apare în genere, mărită de volum, după cum o putem constata prin percuție, prin perceperea sediului șocului apexian, ca și prin examenul radioscopic. Bătăile ei, uneori ceva mai rare, sînt pe cît se pare mai frecvente decît la adulți ; în majoritatea cazurilor, pulsul este în genere mic iar tensiunea arterială mărită. Aceasta atinge, după Monier și Rouxeau, cifra de 19 cm Hg la bătrînii „sănătoși". Extrasistolele, ca și alte feluri de aritmii nu sînt rare. Uneori se percep sufluri la mitrală sau la tricuspidă, se constată de asemenea dilatarea vaselor gîtului etc., semne trădînd insuficiența miocardului. După Pic și Bonamour, se poate spune că inima bătrînilor este caracterizată printr-o varietate specială de meiopragie, legată de o slăbire progresivă a inimii în general și a miocardului, în particular.

Din punctul de vedere anatomo-patologic, inima este în general mărită (după cum ne-o arătase și examenul clinic) (Clenvenning, Friederich și Bizot) greutatea putînd întrece cu 20—30 g pe aceea a inimii adulților. Capacitatea inimii este de asemenea mărită. Pericardul prezintă adeseori plăci lăptoase constituite de țesut fibros. Miocardul are o colorație mai palidă și consistența scăzută.

După Pic și Bonamour, inima „senilă" (autorii nu par a face o deosebire între bătrînețe și senilitate) nu este niciodată o inimă normală.

Alterațiile proprii, ca și acele ale vaselor, explică pentru ce acest organ este în general mărit, cu toate că „inima senilă pură“ ar fi o inimă atrofică.

La microscop se vede că fibrele sale sînt reduse de volum, prezentînd adeseori, dacă nu totdeauna, granulații de lipocrom situate în special. după observațiile noastre, în vecinătatea nucleului. Se pot observa însă și fibre hipertrofiate.

Țesutul conjunctiv al miocardului este proliferat. Landouzy și Renaut au semnalat segmentația miocardică prin dezintegrarea cimentului liniilor scalariforme ale lui Eberth.

Ateromul arterial și arterioscleroza sînt frecvente, deși nu obligatorii. Ateromul lipsea la 103 ani, într-un caz observat de Charcot și la 152 de ani în acela descris de Harvey.

Celulele din pereții capilarelor sînt pline cu granulații grăsoase. Fibrele musculare ale vaselor sînt atinse de asemenea de degenerescență granulo-grăsoasă, iar țesutul lor conjunctiv devine abundent; îngroșarea peretelui vascular este frecventă iar scleroza din jurul vaselor, se întinde în interiorul parenchimelor.

Ganglionii limfatici scad de volum, celulele lor putînd fi încărcate de lipoizi (Parhon și Cahane).

În ceea ce privește funcția respiratorie se notează, adeseori, creșterea numărului respirațiilor (18—20 pe minut). Aerul complementar și suplimentar scade, cel rezidual crește. După Hutchinson și Seneff respirația maximă nu mai introduce în plămînii bătrînului decît 2,65 litri de aer, în loc de 3,15 litri ca la adult.

După o expresie a lui Demange, bătrînul respiră într-un fel de atmosferă impură.

In afară de aceasta, puterea defensivă a organelor respiratorii este insuficientă din cauza scăderii sensibilității traheale și a reflexului de tuse precum și a modificărilor celulelor vibratile, care devin mai cubice și fără cili. Alterațiile circulatorii pun plămînul bătrînilor într-o continuă iminență de stază.

Respirația este de asemenea influențată de modificările traheei, ale cărei cartilaje suferă transformări, în special (după Ranvier), un proces de osificare ca și cartilajele costale.

Din punct de vedere anatomo-patologic găsim și aici, transformarea granulo-grăsoasă a celulelor epiteliale, pe cînd fibrele elastice se subțiază și se rup. Alveolele pulmonare se dilată, pereții lor cedează și plesnesc. Antracoza este aproape constantă. Scleroza, de asemenea, nu este rară. Pleura se îngroașă. După Etienne puterea ei de resorbție scade.

În ceea ce privește funcțiile aparatului digestiv, ele suferă de asemenea. Dinții se alterează și cad. Resturile ce rămîn, întrețin procese infecțioase, cu atît mai ușor cu cît aparatul defensiv limfatic este aici — ca pretutindeni la bătrîni — în regresiune.

Compoziția chimică a dinților se modifică, după Lassaigne și Bibra, prin creșterea materiilor organice. Canalul dentar se îngustează prin depunerea de noi straturi de ivoriu, pulpa scade, vasele și nervii se atrofiază, mucoasa gingivală se îngroașă după căderea dinților, iar maxi-

larele se atrofiază. Prin atonia musculaturii faringelui se produce adeseori, o greutate în deglutiţie.

În ce priveşte stomacul se notează, în multe cazuri, scăderea acidului clorhidric. Atonia stomacală şi intestinală, sînt frecvente. Puterea digestivă a sucului intestinal nu pare mult modificată. Totuşi, după Schlessinger şi Neumann, digestia ţesutului conjunctiv s-ar face mai greu ca la adulţi. Constipaţia este frecventă. Tonicitatea sfincterului anal este adeseori insuficientă.

Din punct de vedere anatomo-patologic se notează, în cele mai multe cazuri, o mărire a capacităţii stomacale care după Dorgein este, în medie, de 1900 ml la bătrîni, faţă de 1300 ml la adulţi. Capacitatea intestinală este de asemenea deseori mărită, exceptînd porţiunea inferioară a intestinului gros, care după Stroup, este mai mică decît aceea a adulţilor.

Pereţii stomacului sînt subţiaţi, mucoasa mai palidă, cu pete galbene datorite degenerescenţei glandelor. Sfincterul piloric este în mod constant mai dezvoltat la bătrîni (după Larger şi Cruveilhier).

Atrofia pereţilor intestinului subţire poate fi aşa de mare, încît ei devin transparenţi (Hutin, Durand, Fardel, Stroup). Brousse a notat hernia mucoasei prin peretele intestinal.

Microscopic s-a observat atrofia glandelor stomacale şi intestinale, ca şi aceea a mucoasei în general, a cărei vascularizaţie (după Guillot) se reduce; de asemenea, se constată proliferarea ţesutului conjunctiv şi degenerescenţa granulo-grăsoasă a fibrelor musculare, în special ale intestinului subţire, pe cîtă vreme acelea ale porţiunii terminale a intestinului gros pot fi din contra hipertrofiate, hipertrofie în raport probabil cu constipaţia bolnavilor. În sfîrşit, vasele diferitelor tunici ale tubului digestiv prezintă, adeseori, alteraţiile obişnuite la bătrîni.

Notăm că şi apendicele este redus de volum (Marc Barthélmy) şi mai mult sau mai puţin obliterat. Ţesutul său limfoid este pe cale de dispariţie.

Glandele salivare şi anexele tubului digestiv se modifică şi ele datorită procesului de îmbătrînire (Pilliet, Claisse şi Dupré), devenind mai friabile şi mai gălbui. Ultimul fapt se datoreşte infiltraţiei ţesutului adipos din interiorul glandei şi leziunilor regresive ale celulelor secretoare, care devin cubice, cu nucleu clar şi central. Striaţia caracteristică celulelor din canalele excretorii se pierde de asemenea.

Ficatul îşi micşorează volumul şi greutatea, cîntărind, în medie, 1098 g. Parenchimul este palid şi de consistenţă mărită. Celulele hepatice sînt atrofice, granuloase şi pigmentate.

Atrofia celulelor hepatice este net vizibilă şi la cîinele bătrîn, al cărui examen histopatologic a fost raportat de unul din noi împreună cu Cahane. În acest caz se observa în plus, o dilataţie însemnată a capilarelor, organul amintind întru totul ficatul cardiac.

În unele cazuri de demenţă senilă am observat pe de altă parte, o supraîncărcare grăsoasă aşa de însemnată a celulelor hepatice, încît acestea păreau adevărate celule adipoase; întreg lobul hepatic se colora în mod intensiv cu coloranţii grăsimilor (Sudan, albastru de Nil, Scharlach etc.).

Capsula lui Glison este adeseori aderentă. Tesutul conjunctiv intrahepatic este, de multe ori, mai abundent decît în stare normală.

Vezicula biliară este, uneori mică, alteori dilatată. Calculii biliari sînt frecvenţi.

Pancreasul ar fi, după Canstadt, glanda cea mai atrofiată. După Pic şi Bonamour greutatea sa scade cu 10 g, în medie.

În ceea ce priveşte funcţiile renale trebuie să notăm scăderea cantităţii şi densităţii urinei. Ureea scade la 7—12 g pe zi adică la 0,122 g în loc de 0,300 g pe kg/corp.

Această scădere a cantităţii de uree observată de numeroşi autori, poate recunoaşte diferiţi factori ca, ingestia unei mai mici cantităţi de substanțe albuminoide, defectul de eliminare renală, modificări în schimburile nutritive etc.

Eliminarea acidului fosforic scade de asemenea, variind între 0,68 g şi 1,88 g pe zi în loc de 2,50—3,25 g (Roche, Sadler, Brousse şi Banal); de asemenea scade eliminarea acidului uric şi uneori a clorurilor.

Mossé admite o creştere a principiilor incomplet oxidaţi. Bocci şi Banal au găsit o scădere a coeficientului urotoxic.

După Lecorché şi Talamon, albuminuria se găseşte în proporţie de 22—25% la adulţii spitalizaţi, de 48% către 65 de ani si de 60% către 75 de ani. După Sadler, Chabrely şi Ballet albuminuria este rară la bătrînii valizi.

Tourdes, Cornil şi Ranvier, Ballet, Demange etc. au studiat din punct de vedere anatomo-patologic rinichiul senil. El apare mic, granulos, cu capsula aderentă şi consistenţa mărită. Examenul microscopic ne arată leziuni de scleroză. Printre acestea, scleroza unui număr de glomeruli apare, după observaţiile ce le-am putut face, mai cu seamă în cazurile de demenţă senilă, ca un fenomen constant. Tubii pot fi comprimaţi prin ţesutul sclerotic şi prezintă, în urma acestei compresiuni, porţiuni mai dilatate. Celulele tubilor apar adesea, supraîncărcate cu grăsime. Ureterele sînt de asemenea, uneori dilatate şi tunica lor musculară hipertrofiată. Ţesutul conjunctiv al vezicei urinare este de asemenea proliferat.

Mai mulţi autori ca Petit, Civiale, Guyon, Launois au studiat vezica urinară senilă. Din punct de vedere microscopic se notează o îngroşare a pereţilor ei, interesînd, mai cu seamă, stratul muscular. Mucoasa apare congestionată, avînd adeseori o coloraţie violacee, venele ei sînt varicoase. Aderenţa mucoasei este, în genere, mai mare ca la adulţi sau tineri.

Cînd există un obstacol în emisia urinei se constată aspectul de vezică cu coloane.

Uneori se poate observa şi o dilataţie a vezicei. Microscopic se notează hipertrofia ţesutului muscular, numeroase vase mai mult sau mai puţin alterate, înmulţirea ţesutului conjunctiv dens şi transformarea fibroasă a submucoasei.

Din punct de vedere funcţional, prin aceste transformări se înţelege că vezica este adeseori incapabilă să funcţioneze în mod satisfăcător.

Prostata este de regulă mărită de volum la bătrîni. Ţesutul conjunctiv proliferează şi accentuează lobulaţia organului. Acinii prostatici nu mai au o dispoziţie regulată a celulelor, care se dispun, în unele puncte, sub formă de grămezi. Se notează de regulă, prezenţa calculilor. Aceşti calculi formaţi pe seama celulelor epiteliale, sînt constituiţi, aproape în întregime din substanţe azotate. Se pot constata însă şi prezenţa calculilor din fosfat sau carbonat de calciu. Volumul calculilor poate atinge acela al unei boabe de fasole sau de strugure.

Hipertrofia prostatei se poate întîlni şi la animalele bătrîne.

Funcţiile de reproducere sînt în genere complet pierdute sau considerabil scăzute.

Menstruaţia şi capacitatea de procreaţie la femeie a încetat de mult. Spermatogeneza diminuă de asemenea sau dispare.

Totuşi, în mod excepţional menstruaţia a putut persista pînă la 60—65 de ani iar D u p l a y şi D i e u au găsit spermatozoizi, la 90—94 de ani.

Din punct de vedere anatomo-patologic se notează alteraţii importante studiate de D u p l a y, G e i s t, A r t h a u d, D e s n o s, C h o u r y g u i n e, C a v a l i é, L a n n e l o n g u e şi D o m m e n g e şi de curînd de M a x T h o r e k. Testiculele scad în consistenţă, volum şi greutate. Greutatea unui testicul poate să scadă pînă la 10 g.

Din punct de vedere microscopic se notează, pe lîngă alteraţiile, mai mult sau mai puţin importante, ale vaselor, înmulţirea ţesutului conjunctiv peri- şi intercanalicular ca şi cel al vaginalei.

Celulele tubilor seminiferi degenerează şi se atrofiază. Ultimele care persistă sînt spermatogoniile şi în special celulele lui Sertolli. Dar şi acestea pot dispare la rîndul lor.

Celulele glandei interstiţiale, de asemenea, pot suferi procese regresive.

Împreună cu M. C a h a n e le-am văzut însă, bine reprezentate şi bogate în lipoizi, la un cîine bătrîn.

C h o u r y g u i n e a studiat modificările penisului la bătrîni, notînd scleroza arterelor cu degenerescenţă vitroasă a tunicii lor interne, scleroza venoasă, scleroza ţesutului cavernos ca şi aceea a vaselor nervilor. Fibrele nervoase erau atrofiate. Acelaşi proces atrofic atinge şi corpusculii lui M e i s s n e r şi terminaţiile nervoase ale corpusculilor genitali.

Se poate, în sfîrşit, nota reducerea de volum a veziculelor seminale (C r u v e i l h i e r, T e s t u t), dar şi hipertrofia lor (D u p l a y).

Ovarele de asemenea se atrofiază. Consistenţa lor este dură, aspectul cerebroid sau comparabil cu acela al suprafeţei unui sîmbure de piersică (R a c i b o r s k i, K r i e g e r); către 70 de ani C h a r p y le-a găsit din nou netede.

Reducerea de volum poate să meargă destul de departe. O l h a u s e n le-a văzut de dimensiunile unei alune iar K i s a h, reduse la o placă fibrovasculară.

Din punct de vedere microscopic, O s t r o s h k e w i t s c h a constatat că epiteliul ovarian poate să dispară pe alocuri. Sub acest epiteliu ţesutul conjunctiv se îngroaşă formînd o adevărată albuginee în care W a l d a y e r

a putut număra 4—5 straturi. Foliculii primitivi au dispărut. Nu se observă nici foliculi de tip adult, corpi galbeni sau celule interstiţiale. Corpii albi prind, uneori, coloranţii lipoizilor, fapt pe care l-am observat adeseori şi care a fost notat şi de Doljan. Vasele prind de asemenea aceşti coloranţi după observaţiile noastre. Lumenul lor este adeseori obliterat iar peretele îngroşat. Wendeler şi Ostroschkewitsch au notat degenerescenţa hialină a vaselor mici.

Trompele bătrînelor suferă de asemenea modificări macro- şi microscopice (Wendeler, Voinot, Schnaper, Ballantine şi Williams, Guesdev). Volumul lor se reduce. Lumenul se obliterează, pe alocuri, celulele epiteliale pierd genele vibratile, devin cubice şi în urmă pavimentoase. Ţesutul conjunctiv regresează pînă la dispariţie.

Uterul încearcă, la rîndul lui, modificări regresive. Volumul organului scade ajungînd, uneori, pînă la acela al unei castane mari. Greutatea a putut fi văzută coborînd pînă la 4 g.

Poziţia de regulă este în anteflexie. Consistenţa este mărită. Suprafaţa internă devine netedă. „Arborele vieţii" se şterge. Cavitatea poate fi dilatată, uneori, dar adeseori se micşorează şi chiar se obliterează pe alocuri. În spaţiile ce rămîn se poate observa acumulare de lichid, uşor sanguinolent conţinînd, pe lîngă hematii, celule epiteliale descuamate sau mononucleare cu pigment sanguin.

Microscopic se observă regresiunea celulelor epiteliale ale mucoasei, care pierd cilii vibratili, devenind cubice sau chiar pavimentoase. Glandele uterine de asemenea se atrofiază; uneori încearcă transformări chistice sau conţin concreţii fosfatice şi calcare. Ţesutul muscular se atrofiază, pe cîtă vreme cel conjunctiv dens proliferează. Fibrele elastice se atrofiază de asemenea.

În sfîrşit vasele, adeseori ateromatoase, prezintă, destul de frecvent, o îngroşare cu degenerare hialină a tunicii medii.

Şi alte organe suferă în funcţiile lor şi în constituţia lor anatomică. Amigdalele, organele limfoide sau limfatice regresează în mod regulat. Timusul dispare de asemenea. Splina ale cărei alteraţii, la bătrîni, au fost studiate de Brousse, Birsch-Hirschfeld şi Pilliet, poate fi mărită cu capsula îngroşată şi aderentă.

Dar aceste caractere se găsesc, în special ca resturi ale infecţiilor anterioare.

Splina senilă, propriu-zisă, pare din contră atrofică şi greutatea ei a fost găsită scăzută pînă la 40 g.

Microscopic se notează o regresiune importantă a foliculilor lui Malpighi, a căror arteriolă centrală este îngroşată. Ţesutul conjunctiv intrasplenic este, în genere, îngroşat. El prinde adeseori coloranţii lipoidelor.

Pic şi Bonamour afirmă că pigmentaţia organului lipseşte aproape complet.

Şi celelalte glande vasculare sanguine încearcă modificări funcţionale şi anatomice demne de reţinut.

Glanda tiroidă pare a suferi destul de mult în funcţiile ei. Deja Horsley fusese impresionat de asemănarea unor simptome ale bătrî-

neții, cu acelea ale mixedemului. Lorand, Lévi, Rothschild și Starr, au insistat de asemenea asupra acestor asemănări sau asupra comunității unor simptome.

Astfel putem cita aspectul uscat, zbîrcit și scuamos al pielii, scăderea temperaturii, tulburări termice subiective cu reacții vasomotrice ce depind de ele, căderea perilor, anorexia, constipația, absența menstruației la femei, impotența la bărbat, somnolența diurnă, căderea dinților, fenomene reumatice vagi, scăderea nutriției generale, precum și a funcțiilor organice și nervoase, tendința la diferitele scleroze și în special la cea vasculară.

Lévi și Rothschild consideră simptomele de mai sus ca aparținînd, în același timp, senilității și insuficienței tiroidiene.

Ca și Etienne, acești autori consideră senilitatea ca o bătrînețe precoce și patologică, în sensul strict al cuvîntului.

Simptomele, mai sus indicate, se regăsesc și în bătrînețea comună pe care, pentru motivele expuse la începutul acestei lucrări, trebuie de asemenea să o considerăm ca o stare patologică.

Unele din simptomele mai sus-citate, pot să recunoască un mecanism deosebit, sau să nu țină numai de tulburările glandei tiroide. Unele din ele par a putea fi puse pe contul unei alte glande sau pe seama unor tulburări pluriglandulare. Dar, oricum ar fi, partea insuficienței tiroidiene în simptomatologia bătrîneții nu pare mică.

Putem spune aceasta, cu atît mai mult, cu cît și alterațiile anatomo-patologice și chimice ale glandei tiroide la bătrîni, sînt destul de însemnate.

Din punct de vedere ponderal greutatea mijlocie (pe un număr de 40 de cazuri personale, sau culese din literatura medicală), a fost de 22,9 g cifră ce se apropie de limita inferioară a ponderelor considerate ca normale (între 20 și 30 g).

Este evident, că noțiunea de normal, în ce privește greutatea unui organ este, și aici, destul de relativă. Pe numărul de 40 de cazuri de care vorbim, în 20 greutatea glandei a fost sub 20 g, în 15 între 20 și 30 g, iar în 5 peste 30 g.

Dar o mărire de volum nu merge întotdeauna paralel cu o funcție crescută sau cel puțin normală din punct de vedere cantitativ.

Studiul anatomo-patologic, macro- și microscopic, al tiroidei bătrînilor, printre care și a demenților senili, a fost făcut de un insemnat număr de autori.

Foliculii sînt, adeseori, atrofici și înglobați în țesut conjunctiv scleros și uneori cu degenerescență mixoidă, sau din contra observăm ectazii foliculare însemnate. Celulele sînt, în aceștia din urmă mai cu seamă, turtite. Putem însă întîlni și foliculi cu celule cubice și uneori chiar înalte.

Un caracter, ce pare constant, este încărcarea celulelor cu granulații lipoidice sau de lipocrom.

Coloidul poate avea colorația normală. Dar se găsesc, în genere, și numeroși foliculi cu coloidul hematoxilinofil. De asemenea, putem întîlni în foliculi, celule descuamate, hematii bazofile și grămezi sudanofile rezultate, pe cît se pare, din contopirea unor celule descuamate și atinse de degenerescență grăsoasă, și a hematiilor pătrunse, prin efracțiunea peretelui capilarelor foliculului, care au încercat un proces analog. Putem

găsi de asemenea granulații lipoidice izolate sau cristale octaedrice de natură proteică,

Scleroza, deși foarte frecventă, poate totuși lipsi, în unele cazuri, ca acelea semnalate de Claude și Blanchetière, atît în bătrînețea simplă cît și în demența senilă. Este evident că oarecare rezervă se impune relativ la ceea ce ar fi putut arăta, în aceste cazuri, examenul unui număr mai mare de secțiuni din părți diferite ale glandei.

Procesul sclerotic poate atinge și vasele intratiroidiene. În pereții lor putem întîlni zone necrozate și infiltrate cu săruri calcare.

Din punct de vedere al constituției chimice, Monéry a demonstrat scăderea iodului în tiroida bătrînilor, iar Fenger a arătat că scăderea apei și creșterea substanțelor solubile în eter merg paralel cu vîrsta indivizilor cărora le-au aparținut glandele examinate.

Glandele paratiroide suferă de asemenea la bătrîni.

Din punct de vedere funcțional, modificările acestor organe au poate, un rol în unele manifestări ce par în legătură cu tulburări în metabolismul calciului și probabil al hidrocarbonaților.

Între primele cităm, mai cu seamă, tulburările osoase, ca, lărgirea canalelor medular, rarefacția țestului compact, cifoscolioza cervico-dorsală, tulburări ce par a se continua, fără linie de demarcație, cu osteomalacia senilă caria dentară, căderea dinților și chiar a perilor.

Pruritul senil (deși această tulburare ne poate face să ne gîndim și la tulburări în metabolismul hidrocarbonaților), trebuie citat aici.

Același lucru se poate zice despre cataracta senilă, simptom destul de frecvent la bătrîni și pe cît se pare mai frecvent la unele animale înaintate în vîrstă (cîini spre exemplu).

Și unele simptome parestezice, observate la bătrîni, pot avea raporturi cu scăderea funcției paratiroidelor.

Din punct de vedere anatomo-patologic, se poate observa o creștere a numărului eozinofilelor, precum și bogăția în granulații lipoidice (Pepere, Laignel Lavastine și Duhem).

Hipofiza de asemenea pare să aibă partea ei în simptomatologia bătrîneții. Îngrășarea frecventă ce apare după epoca mijlocie a vieții, cu localizarea ei în regiunile mamară, abdominală și pelvină, amintește destul de bine distrofia adipozogenitală.

Mai tîrziu țesutul adipos dispare, în mod progresiv, și această topire a grăsimii amintește așa de mult pe aceea din cașexia hipofizară încît Maranon este dispus să le considere ca identice.

Și în tulburările osoase, ale sistemului pilos etc., hipofiza poate avea partea ei.

Din punct de vedere anatomo-patologic, observațiile lui Pende. Lucien, precum și acelea făcute de noi, în parte cu Briese, arată pe lîngă bogăția în grăsime a pereților vaselor și a unor celule, acumularea mare de coloid în lobul anterior al hipofizei ce pare în raport cu intensificarea lizei unor celule și poate cu scăderea proceselor de resorbție intraglandulară. Cianofilele se înmulțesc, de asemenea, la bătrîni. Scleroza este și aici foarte comună.

În ceea ce privește glandele suprarenale unele simptome clinice, ca hipertensiunea arterială, aduc în discuție rolul medularei și, probabil, și al corticalei.

Tot în sensul unei hiperfuncții a corticalei, pare a vorbi hipercolesterolemia notată deja de Becquerel și Rodier și a cărei frecvență a fost confirmată de unul din noi împreună cu Maria Parhon.

Alți autori au notat de asemenea hipercolesterolemia la arteriosclerotici înaintați în vîrstă (Heitz).

În concordanță cu observațiile precedente este hipertrofia suprarenalelor, frecventă la bătrîni, observată de Cruveilhier ca și de Sabrazès, Husnot, precum și de noi.

Această hipertrofie, a fost regăsită de Parhon și Cahane, și la cîinele bătrîn. Ea se face mai cu seamă pe contul substanței corticale (Pilliet, Sabrazès și Husnot).

Cu toate acestea, s-au văzut și cazuri în care suprarenalele erau reduse de volum și greutate. Huschke credea că ele sînt totdeauna mai mici la bătrîni. Delamare a găsit greutatea medie de 4,80 g putînd însă ajunge și la 6 g.

Zbîrcirea pielii bătrînilor, împreună cu alte simptome deja indicate, ne face să ne gîndim la insuficiența glandelor sexuale.

Această insuficiență poate să aibă partea ei în hipertensiunea arterială a bătrînilor. Cunoaștem spre exemplu rolul hipertensiv al menopauzei, studiat în mod amănunțit mai cu seamă de Maranon.

În ce privește anatomia patologică a glandelor genitale la bătrîni, am vorbit mai sus despre modificările observate.

Studiul chimic al glandelor genitale la bătrîni ar merita să facă obiectul unor cercetări minuțioase.

Sîngele se modifică de asemenea la bătrîni. Numărul polinuclearelor crește, după Jolly și Dobrovici, la 73%, iar mononuclearele descresc în mod paralel.

Quinquand a notat o scădere a hematiilor la 3 641 000 în medie și a cantității de hemoglobină la 75—85%. Denis, Becquerel și Rodier au găsit scăderea fibrinei și albuminoidelor. Același autor a observat și creșterea ureei din sînge.

Alți autori ca Sokoloff, Schmaltz, Gravitz și Grimini n-au găsit modificări sanguine la bătrîni.

După observațiile lui Parhon și Maria Parhon, există cu toate acestea și alte modificări. Se observă astfel o hipercolesterolemie, fapt ce fusese deja notat de Becquerel și Rodier.

Heitz a observat același lucru la indivizi ateromatoși atinși de arterită obliterantă și Lemoine a susținut încă de mult existența unei legături dintre ateromul arterial și colesterolemie.

Jansen a observat că, după vîrsta de 40 de ani, se observă la ambele sexe, o scădere ușoară a calciului din sînge.

Parhon și Maria Parhon, în cercetări experimentale pe iepuri și cobai, au constatat că sîngele animalelor mai tinere este mai bogat în calciu ca a celor mai înaintate în vîrstă.

Același lucru se petrece, de altfel, și în mușchi.

R u z i c k a a studiat, de curînd, floconizarea serului sanguin la indivizii de diferite vîrste sub influenţa alcoolului de 96% şi a găsit, adăugînd o aceeaşi cantitate de alcool (în picături) la o cantitate egală de ser (diluat sau nu), că floconizarea este cu atît mai accentuată cu cît individul este mai bătrîn.

P a r h o n şi C a h a n e n-au putut confirma constanţa acestui fenomen.

B a l l i f şi M î r z a au constatat, în unele cazuri, la bătrîni, o scădere a rezistenţei globulare, alteori aceasta a fost găsită normală.

P o p o v i c i a observat reacţia lui Abderhalden pozitivă, pentru unele organe la bătrîni. Această reacţie pare a fi constantă, pentru creier, la demenţii senili.

Am vorbit de regresiunea aparatului limfatic şi a organelor limfoide la bătrîni. Adăugăm aici că şi măduva osoasă, pe lîngă o transformare fibroasă, este constituită mai cu seamă din celulele adipoase.

Metabolismul la bătrîni este, în genere, scăzut.

Scăderea apei se întîlneşte în ţesuturile bătrînilor. În genere deshidratarea este un proces ce merge paralel cu vîrsta, începînd din cursul vieţii embrionare.

R u z i c k a admite o îngroşare a protoplasmei tuturor celulelor, paralelă cu vîrsta.

Se poate adăuga aici că nucleinele din ţesuturi scad, în genere, că organele bogate în nucleine regresează şi că ţesutul adipos scade pe cîtă vreme grăsimile intracelulare devin mai abundente.

Sistemul osos suferă, de asemenea, modificări apreciabile. Cea mai importantă pare să fie resorbţia ţesutului osos, pe care o întîlnim atît în substanţa compactă cît şi în cea spongioasă.

Canalele osoase ale oaselor lungi se lărgesc şi se prelungesc mai mult în spre epifize. Substanţa compactă se rarefiază, devenind mai spongioasă, iar lamelele ei se subţiază.

Acelaşi proces se observă şi în oasele scurte şi în cele membranoase. Astfel, diploia oaselor craniene se reduce, din ce în ce, pînă la dispariţia aproape completă. Tabla internă şi externă a oaselor craniene se subţiază, uneori atît de mult, încît osul devine, pe alocuri, transparent (B a r t h D u r a n d F a r d e l) sau chiar se perforează (S o e m m e r i n g). T e n o n şi D u p u y t r e n au constatat că greutatea craniului scade la bătrîneţe. T o u r d e s, la rîndul său, a găsit că greutatea specifică a oaselor craniului este de 1514 la copil, 1726 la adult şi de 1636 la bătrîneţe.

Vertebrele se reduc de volum şi, uneori, se sudează între ele, fie prin punţi osoase, fie prin osificaţia fibrocartilajelor intervertebrale.

Cifoza cervico-dorsală este deformaţia cea mai frecventă, atît după observaţiile noastre personale, cît şi după acelea ale lui R h e n t e r şi R e p a t t u. Toracele se turteşte în sens lateral, curbura posterioară a coastelor este mai accentuată, cartilajele costale, ca şi cele ale traheei, se osifică *sau se întăresc* şi se usucă.

Trunchiul se înclină înainte, spaţiile intercostale se îngustează iar marginea inferioară a toracelui se apropie de creasta iliacă.

Procesul atrofic este evident la maxilare, în special după căderea dinților de pe maxilarul inferior. Porțiunea lui mijlocie (și verticală) se îngustează și încearcă să devieze, oblic de sus în jos și dinapoi înainte, orificiul bucal în același timp se înfundă. Aceste modificări sînt caracteristice gurii bătrînilor.

Cu toate acestea se pot vedea, la bătrini, și modificări osoase hiperplazice.

Așa sînt cele notate de Parisot și Etienne, constînd în îngroșarea bazei articulațiilor falangelor, în special a falango-falanginienelor și în urmă a celor *falangino-falangetiene* mai cu seamă la mediul, apoi la index și inelar.

În ceea ce privește compoziția chimică a oaselor, Nelaton n-a găsit modificări în proporția gelatinei, față de copii sau adulți. În ce privește substanțele minerale Nelaton, Lehman, Frémy, Bichat, Frerichs și Davy au admis o creștere a substanțelor calcare pe cîtă vreme, după Sappey și Köliker, acestea din urmă scad, iar cele organice cresc.

Sistemul muscular suferă la bătrîni, a căror forță musculară este, de regulă, scăzută. Empis care a măsurat-o la 40 de femei, între 60 și 80 de ani, a găsit-o în medie de 13,7 grade dinamometrice, extremele ei fiind între 23 și 9,5 grade.

Scăderea forței musculare poate fi datorită nu numai alterațiilor musculare ci și celor ale sistemului nervos.

Durand Fardel a constatat că mușchii acestora sînt mai palizi și reduși de volum. Rokitanski, Köliker au observat reducerea dimensiunilor fibrelor musculare. De asemenea, acești autori, ca și Vulpian și Donaud, au constatat prezența de granulații grăsoase, în cantitate mai mult sau mai puțin abundentă, în interiorul fibrelor musculare.

Sistemul cutanat prezintă modificări importante, la bătrîni. Secreția sudoripară și cea sebacee scad. În același timp mușchii netezi, ce favorizează eliminarea materiei sebacee, nu se mai contractă în mod suficient, ceea ce determină acumularea acesteia și formarea de mici chiste. Elasticitatea pielii scade datorită, pe cît se pare, în bună parte lipsei de funcție a mușchilor netezi.

Din punct de vedere anatomo-patologic, pielea bătrînilor a fost studiată de un însemnat număr de autori ca Neumann, Patenostre, Rémy, Brousse, Emily, Demange, Robin, Charcot, Virchow, Cruveilhier și Mecinikov care au pus în evidență alterațiile ei. Dermul se atrofiază, această atrofie este uneori așa de însemnată încît țesuturile subiacente pot fi văzute prin transparență. Volumul fibrelor conjunctive este redus. Fibrele musculare netede se atrofiază, la rîndul lor, iar țesutul adipos se reduce. Papilele dermului se atrofiază iar vasele lor suferă, de asemenea, *modificările obișnuite în țesuturile bătrînilor*. Bichat a remarcat că dermul la bătrîni dă mult mai puțină gelatină, ca al celor tineri.

În epiderm observăm reducerea în grosime a stratului profund al lui Malpighi ale cărui celule pot fi mai bogate în pigment decît de obicei,

sau din contra pigmentul poate să fie foarte scăzut. Celulele superficiale ale corpului mucos al lui Malpighi se confundă, adeseori, într-un singur strat, pe cîtă vreme, cele mai profunde își păstrează mai bine integritatea.

Celulele glandelor sudoripare se încarcă de granulații de grăsime și pigment. Cele sebacee se atrofiază, conținutul lor devenind mai puțin lichid.

Adăugăm caniția perilor, care după Mecinikov, se face grație intervenției fagocitelor, atrofia diferitelor straturi ale perilor și în sfîrșit, căderea acestora.

Unghiile bătrînilor devin mai friabile, cu striații longitudinale; cele de la degetele picioarelor se îngroașă, devin neregulate, rugoase, de o colorație mai închisă și opace, luciul unghiilor dispare.

Organele de simț participă, și ele, la suferința generală impusă de bătrînețe. Rollet, Panas, Rohmer, Boussuges, Bosment, Deutschmann, Dor, Galezowski, Boerma, Walther și Cohn au studiat modificările funcționale și anatomice ale ochiului la bătrîni.

Pupilele acestora, uneori deformate, sînt în genere, mici și punctiforme, cu reacție slabă la lumină și la acomodație. Lăcrimarea este un fenomen frecvent.

Simțul cromatic scade, așa încît, bătrînii confundă adeseori albastrul cu verdele, albul cu galbenul deschis, sau verdele deschis cu galbenul. Angelucci a explicat, astfel, unele defecte în coloritul tablourilor pictorilor bătrîni.

Acuitatea vizuală scade, la bătrîni, în mod progresiv. Ea este de 0,75 la cinci m distanță între 60 și 64 de ani și ajunge abia la 0,32 între 85 și 90 de ani. Acest fapt este în raport cu scăderea progresivă a elasticității cristalinului. Din punct de vedere anatomo-patologic se notează că această formație își mărește curbura și, extras din ochi, nu se mai lasă a fi descompus cu ușurință în lame concentrice ca acela al tinerilor. Colorația sa devine mai închisă. El se deshidratează, în mod progresiv, și conține adeseori, un sîmbure dur. Cristalinul se îmbogățește cu săruri de calciu și în special în carbonați. Apar de asemenea, în compoziția sa, albuminoide insolubile și se pune în libertate tirozina. Oxidarea ei dă colorația mai închisă a cristalinului bătrînilor (după Dor). Cataracta este frecventă la aceștia.

Camera anterioară este redusă, adeseori, de volum. Irisul prezintă atrofia fibrelor musculare și alterații sclerotice. Arcul senil al corneei, datorit unei infiltrații lipoidice, este aproape constant după 60 de ani.

Conjunctiva este, adeseori, mai vascularizată iar sclerotica capătă o nuanță mai gălbuie, ceea ce este în raport cu formarea unor mici insule de grăsime în țesutul episcleral.

În ce privește pleoapele, notăm tumefacția lor frecventă, datorită, pe cît se pare, degenerescenței, transformării grăsoase a țesutului conjunctiv, frecvenței entropionului și ectropionului, atrofiei glandelor lui Meibomius și a celor ciliare.

Fundul ochiului poate arăta modificări, în plus sau minus, de colorarea papilei, dilatația venelor; arterele apar filiforme. Împrejurul papilei,

putem observa cercul peripapilar al lui Rollet, în raport cu o ușoară atrofie a coroidei.

Funcţia auzului scade, de asemenea, în mod progresiv la bătrîni. Mai mulţi autori s-au ocupat cu această problemă.

Printre alteraţiile descrise, de unii autori, reţinem acumularea de cerumen, pierderea elasticităţii pielii conductului auditiv extern, opacifierea parţială a timpanului, anchiloza, mai mult sau mai puţin însemnată, a osișoarelor urechii medii, uneori atrofia acestora, dilataţia celulelor mastodiene sau din contra obliterarea lor, îngustarea lumenului canalelor semicirculare, obstruarea apeductului vestibulului, atrofia și degenerescenţa nervului acustic etc.

Simţul gustului și al mirosului pot fi de asemenea scăzute și uneori întîlnim alteraţii atrofice și degenerative ale mucoasei gustative și olfactive, ale papilelor gustative etc.

Trecem acum la studiul tulburărilor în funcţiile sistemului nervos și, în special, la acel al tulburărilor psihice, a căror exagerare duce la demenţa senilă.

Este incontestabil că s-au văzut bătrîni, al căror raţionament nu pare a lăsa nimic de dorit, ale căror sentimente, de asemenea, erau vrednice de toată lauda și este tot așa de adevărat că bătrînii cu experienţa acumulată, în cursul anilor, sînt de cele mai multe ori, de o utilitate socială ce nu se poate pune la îndoială.

Nu este mai puţin adevărat că ei prezintă, în genere, o atingere, de o importanţă variabilă și cu un mers progresiv, a funcţiilor psihice.

Este greu de afirmat, care funcţie psihică este prima atinsă; de altfel, probabil că mai multe funcţii sînt atinse în acelaşi timp, dacă nu toate.

Scăderea activităţii creatoare este, în tot cazul, una dintre primele manifestări ale îmbătrînirii psihice. Micșorarea tensiunii psihice, deci incapacitatea sforţărilor prelungite, greutatea asimilării ideilor noi, scăderea progresivă a imaginaţiei constituie, manifestări ale psihicului la bătrîni.

Acest simptom, *misoneismul,* atît de des întîlnit la bătrîni, se poate observa la unii adulţi și chiar la tineri, al căror mecanism intelectual se poate pune cu greutate în funcţie și nu este capabil decît de un mic număr de adaptări.

Printre funcţiile psihice fundamentale scăderea progresivă a memoriei, dă o notă din cele mai caracteristice psihologiei bătrînilor.

În primul rînd se alterează memoria de fixare. Bătrînii reţin cu greu impresiile noi, uită cu ușurinţă faptele recente aducîndu-şi, din contră mult mai ușor, aminte de cele mai vechi.

Este de remarcat faptul, că printre impresiile noi nu toate lasă o urmă egal de slabă. Acelea care au fost însoţite de un coeficient afectiv însemnat și în special, de un sentiment intens de mulţumire, se păstrează mai bine decît acelea cu o slabă tonalitate afectivă. Numele proprii se

rețin, în genere, mai puțin, fiind printre acelea pentru care slăbirea memoriei de evocare se manifestă mai de timpuriu.

Atenția bătrînilor în special cea spontană, se păstrează, în genere, mai bine decît memoria.

Grație acestui fapt ei se prezintă în societate în mod satisfăcător, chiar atunci cînd scăderea memoriei și a intelectului a făcut progrese însemnate.

Acestea din urmă pot trece ușor neobservate, grație conservării convenientelor sociale, și păstrării obișnuințelor.

Deoarece atenția spontană este trezită, mai cu seamă de stările afective și cum există un raport strîns între gradul de atenție și fixarea impresiilor, se poate înțelege, ceea ce am spus mai sus relativ la păstrarea impresiilor cu o însemnată tonalitate afectivă, în special, cînd aceasta din urmă este din cele plăcute individului.

Scăderea atenției există totuși la bătrîni, mai cu seamă aceea a tenacității acestei funcții, ceea ce ne poate explica, în parte cel puțin, și greutatea activității originale, aceea de a înțelege și primi ideile noi, de a se putea adapta situațiilor recente etc.

Ideația bătrînilor scade, în mod progresiv, paralel cu pierderea memoriei și atenției. Ei ajung incapabili să conceapă exact o situație, să facă o critică justă, să interpreteze un tablou, să facă comparații sau diferențieri mai dificile.

Admit, adeseori, ca bun tot ce li se spune. Sugestibilitatea lor crește.

Afectivitatea scade în mod progresiv, la bătrîni. Se poate vorbi aici de o îngustare a cîmpului afectiv. Sentimentele intelectuale și estetice sînt primele care dispar, urmate de interesul pentru problemele de ordin social, politic etc., de sentimentele față de prieteni și apoi cele față de familie.

În contrast cu această scădere progresivă a interesului pentru cauzele sau evenimentele importante, bătrînii se arată, adeseori, de o sensibilitate excesivă, puerilă pentru cele ce îi ating direct [1]). Mai tîrziu ei nu se mai interesează decît de necesitățile lor imediate (mîncare, băutură, țigări etc.).

În această dezinteresare progresivă o parte pare a reveni dificultății evocării reprezentărilor. La această stare făcea desigur aluzie Jean Jacques Rousseau (care analiza cu tristețe progresele involuției sale psihice cînd spunea: „Sufletul meu, mort pentru toate mișcările mari, nu mai poate fi afectat decît de obiectele sensibile. Nu mai am decît senzații și numai prin ele durerea sau plăcerea pot să mă mai atingă“).

O altă parte pare însă a reveni sentimentului, pe jumătate conștient, deșteptat de perspectiva unui sfîrșit destul de apropiat și deci a inutilității interesului pentru tot ce nu atinge direct existența însăși.

Dispoziția generală a bătrînilor, uneori optimistă, este de multe ori iritabilă ca a tuturor celor ce suferă. Ei sînt susceptibili, adeseori avari, nemulțumiți cu prezentul. Idealul lor este de regulă în trecut.

---

[1]) Este ceea ce francezii numesc „La sensiblerie“.

Datorită suferințelor, pe care vîrsta înaintată le imprimă celor atinși de ea, nu este de mirare că sentimentul dragostei de viață scade, adeseori, la bătrîni. Ei afirmă de multe ori, că n-ar mai dori să trăiască nici un moment, cu toate că nu refuză, sau chiar cer îngrijiri cînd viața le este în pericol.

Existența unui instinct al morții, apărînd către sfîrșitul „normal" al vieții, așa cum l-a înțeles Mecinikov este, în cel mai bun caz, discutabilă.

Un instinct presupune o impulsie puternică pentru a-l satisface. Or, nu aceasta este, în genere, atitudinea bătrînilor față de moarte. Conștiința involuției psihice este adeseori păstrată și resimțită în mod dureros.

Însăși percepțiile bătrînilor se estompează.

Auzul și vederea sînt printre primele care scad, sau cel puțin a căror scădere se resimte mai de timpuriu; gustul, mirosul, sensibilitatea generală nu par a face excepție.

Durerile vagi în mușchi, oase sau articulații, și paresteziile variate, chinuiesc adeseori pe bătrîni, modificîndu-le dispoziția generală.

Activitatea lor se îngustează în mod paralel cu afectivitatea și cu scăderea ideației. Somnul lor este adeseori mai scurt și întrerupt de visuri.

Alterațiile sistemului nervos la bătrîni sînt destul de importante și caracteristice.

Meningele este de cele mai multe ori îngroșat. Dura mater poate adera de calota craniană și prezintă uneori o îngroșare evidentă cu focare hemoragice (pahimeningită hemoragică).

Meningele moi, își pierd adeseori din transparență, cel puțin în unele locuri, și apar îngroșate. Corpusculii lui Pacchioni, de asemenea, sînt hipertrofiați. Pe meningele moi spinale se pot observa plăci osoase, uneori, destul de numeroase. Léri a notat, în unele cazuri, o subțiere foarte însemnată, cu fenestrația piei mater.

Encefalul este redus de volum și greutate. Pierderea în greutate poate să atingă, în demența senilă, 200—300 g.

Circumvoluțiile sînt subțiate, această atrofie predominînd mai ales la lobul frontal. Șanțurile dintre circumvoluții sînt mai adîncite. Ventriculii cerebrali apar, mai mult sau mai puțin dilatați. Lichidul cefalorahidian, care umple golurile produse de atrofia masei cerebrale, este mai abundent ca în stare normală.

Atrofia atinge de asemenea cerebelul, starea lamelară a circumvoluțiilor sale accentuîndu-se.

Pe secțiunile din creier ne dăm seama de atrofia substanței cenușii a scoarței și a nucleilor bazali și mai ales a substanței albe. Atrofia corpului calos poate fi considerabilă. Atrofia se regăsește de asemenea pe secțiunile din cerebel.

Secțiunile microscopice tratate cu metode apropiate ne arată modificări ce interesează celulele, fibrele nervoase, nevroglia și vasele.

Celulele nervoase își micșorează volumul, corpusculii lui Nissl apar mai puțin voluminoși, cu aspect pulverulent.

În interiorul celulelor, în vecinătatea nucleului, sau a regiunii subnucleare sau în celulele piramidale, se acumulează granulații de lipocrom

ce apar în galben pe secțiuni necolorate, sau colorate cu metoda lui Nissl sau derivatele ei. Aceste granulații prind coloranții grăsimilor (Scharlach, Sudan, albastru de Nil, acid osmic).

Prezența acestui așa-zis pigment în celulele nervoase ale omului și animalelor bătrîne a fost observată încă de mult de către Vulpian. Colucci, Rosin și Fenyvessy, Marinescu, Carrier, Obersteiner, Cerletti, Mühlmann și Sander l-au studiat în mod amănunțit. Obregia și Tatușescu au susținut că este vorba de o rezervă nutritivă. Acumularea lipocromului, în mod progresiv cu vîrsta, nu suferă nicio îndoială.

Metodele de colorație pentru neurofibrile arată de asemenea fragmentarea pînă la starea pulverulentă a acestora și un reticul îngroșat la nivelul granulațiilor de lipocrom (reticulul a fost descris de Marinescu).

Alzheimer a descris (1906), în forma de demență senilă ce-i poartă numele, starea particulară a neurofibrilelor care apar îngroșate, aglutinate și întortochiate în diferite direcții (pe secțiunile impregnate cu nitrat de argint).

Numeroși observatori ca Bonifiglio, Perusini, Bielschowsky, Schnitzler, Bornstein, Barett, Ziveri, Fulter și Klopp, Simchowicz, Marinescu și Minea, Ansalone, Lafora, Urechia și Danetz au întîlnit această leziune. S-a văzut chiar corpul celulei dispărînd complet, sau aproape, și aceste neurofibrile îngroșate persistînd ca un schelet. Simchovicz a crezut, că în realitate nu este vorba de neurofibrile și că aceste fibre îngroșate și întortochiate nu se găsesc în interiorul celulei ci la suprafața ei. Ar fi vorba de formații nevroglice. Numărul celulelor nervoase scade, de altfel, în bună parte.

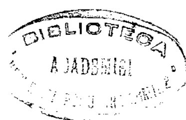
Léri remarcă, pe de altă parte, că în creierul bătrînilor alături de celule alterate se găsesc și altele ce nu se depărtează de starea normală.

Amintim aici că Minea a putut observa, în creierul unui bătrîn, prezența de celule nervoase gigante (nu este vorba de celulele lui Betz) al căror raport cu procesul bătrîneței rămîne discutabil; Marinescu și Bistriceanu au putut confirma prezența acestor celule.

O alterație foarte interesantă ce se vede în creierul bătrînilor este reprezentată prin plăcile senile, care sînt formații rotunde, sferoide, ce apar în secțiile impregnate cu nitrat de argint

Aceste formații au fost observate pentru prima oară de Marinescu și Blocq în creierul unui epileptic, probabil bătrîn. Acești autori le-au semnalat sub numele de noduli nevroglici. Ele au fost găsite de toți autorii ce s-au ocupat cu studiul creierului demenților senili sau cu acela al bătrînilor, în general. Le-am observat și noi în mai multe cazuri.

Structura plăcilor senile a dat loc la numeroase discuții. Unii autori au crezut că punctul lor de plecare este o celulă nervoasă sau nevroglică degenerată. Pentru alții ar fi o substanță provenind din vase sau din dezintegrarea substanței cerebrale sau din contra ele ar debuta printr-o îngroșare a reticulului nevroglic.



Cert este faptul că în mijlocul plăcii senile se găsește, uneori, un sîmbure central impregnat, mai mult sau mai puțin intens și uniform, cu nitrat de argint, iar la periferia lui o formație vag radiată amintind de actinomicoză. Dincolo de această zonă periferică Tumbelaka a descris o zonă bogată în celule nervoase și, în sfîrșit, o alta săracă în celule, din cauză că acestea ar fi alunecat în zona precedentă. Rizzo n-a putut însă confirma acest fapt. Natura substanței, vag fibrilară, ce constituie zona perinucleară a plăcilor senile, de asemenea nu este bine cunoscută. În tot cazul, se pare că la formarea ei contribuie fibre nevroglice, axoni degenerați și chiar axoni de neoformație. Cîte o celulă nevroglică sau nervoasă, mai mult sau mai puțin degenerată, se poate observa în interiorul plăcii.

Urechia a pus în evidență rolul microgliei în producerea plăcilor senile.

Plăcile senile nu sînt răspîndite, în mod egal, pe toate regiunile cerebrale.

După lobul frontal și cornul lui Ammon, Simchowicz găsește frecvența plăcilor senile, în ordine descrescîndă, în *subiculum, presubiculum,* scoarța lobului temporal, a lobului parietal și circumvoluției drepte. Din contra sînt rare în circumvoluțiile centrale și în lobii occipitali.

Totuși acest autor a văzut, în boala lui Alzheimer, plăcile predominînd în lobul occipital.

După Rizzo regiunea insulei este tot așa de bogată în plăci. Acest autor a găsit plăci senile și în capsula externă, *calustrum* și *putamen* dar lipseau din *globus pallidus.* Huebner, Fischer, Simchowicz au observat plăci senile și în talamus. Alzheimer le-a observat în toți nucleii cerebrali într-unul din cazurile sale. Acest din urmă autor, Fischer și Lafora le-au întîlnit și în cerebel.

Perusini, Bielschowsky, Tumbelaka, Battistessa și Rizzo au văzut plăci senile și în substanța albă.

Forma acestora este, în genere, mai alungită ca a celor din substanța cenușie. Ele sînt mai puțin abundente și se impregnează cu nitrat de argint cu tonalități diferite față de plăcile din substanța cenușie.

Simchowicz a mai descris o alterație specială a celulelor nervoase și anume, formarea în celule a unor vacuole ce conțin fiecare cîte o granulație, destul de voluminoasă (degenerescența vacuolară macrogranulară).

Fibrele nervoase ale centrilor nervoși se alterează. Rarefacția celor tangențiale pare regula. De cele mai multe ori este vorba de o resorbție lentă a mielinei, fără formare de corpi granuloși, adică de celule rotunde încărcate cu resturi de mielină, cum se observă în degenerescențele acute ale celulei nervoase.

În unele fibre nervoase se pot observa unele modificări ca tumefierea fusiformă a axonilor și tecilor de mielină cu rarefierea și degenerescența acesteia (Foix și Niculescu).

Pe de altă parte, fenomene de creștere și neoformație de fibre pot fi de asemenea observate. Marinescu le-a semnalat în vecinătatea plăcilor senile.

În ce privește nevroglia, regăsim și aici încărcarea cu granulații lipoidice. Aceasta este foarte evidentă în celulele stratului cel mai superficial al scoarței cerebrale unde a fost notată de Redlich, Cerletti și Brunacci etc. O putem întîlni însă și în celulele satelite din celelalte straturi ale scoarței și chiar în celulele nevroglice ale măduvei spinării, fără ca aceasta să justifice ideea că ar fi vorba de granulații provenind din celulele nervoase.

Este vorba de procesul general de încărcare cu granulații lipoidice pe care l-am văzut și în celulele altor organe.

După unii autori, există și o proliferare nevroglică.

După Simchowicz în stratul superficial al creierului, această proliferare este destul de însemnată, fără ca să ajungă gradul celei din paralizia generală. Această proliferare se referă la fibrele de nevroglie.

Din punct de vedere al tipurilor celulare putem întîlni celule mici în formă de păianjen, situate în stratul superficial al creierului (Campbell) sau cu prelungiri mai puternice ce se pot împlînta pe pereții vaselor, dar în nici un caz nu întîlnim celulele monstruoase pe care le găsim în paralizia generală. Achucarro și Gayare au văzut în celulele nevroglice, îngroșări fibrilare asemănătoare cu acelea descrise de Alzheimer în celulele nervoase.

Diferitele alterații găsite în demența senilă au putut fi regăsite și la bătrînii fără tulburări demențiale (Simchowicz, Fuller, Oppenheim, Marinescu, Ley etc.).

Vasele creierului sînt adeseori alterate. Microscopic, arterele poligonului lui Willis, meningeea medie, bazilara etc., sînt îngroșate, cu noduli ateromatoși ; vasele intracerebrale, apar alterate. Putem întîlni o îngroșare a intimei sau tunicii medii. Membrana elastică pare, adeseori, clivată și uneori fibrele întrerupte.

Prezența de granulații lipoidice în celulele endoteliale ale vaselor este foarte frecventă. De asemenea, în adventice găsim celule granuloase încărcate cu pigment sau lipocrom.

Încărcarea pigmentară și lipoidică aparțin procesului bătrîneței. Arterioscleroza ar putea fi considerată, pînă la un punct, ca o manifestare a bătrîneții aparatului arterial. Cu toate acestea ea arată oarecare independență față de alterațiile bătrîneței și demenței senile de care am vorbit.

Turgescența, clivarea tunicii elastice, fragmentarea ei, degenerescența hialină a aceleiași tunici și a celei musculare, depunerea de grăsime și săruri de calciu în aceste tunici aparțin procesului arteriosclerotic. Tunicile alterate cedează, vasul se dilată la acest nivel, fiind infiltrat cu sînge. Se formează anevrisme miliare care se pot rupe și da loc la focare hemoragice ; sau din contra vasul se poate oblitera și da loc la focare de ramoliție.

Dar și fără aceste două alterații țesutul nervos se alterează prin arterioscleroza cerebrală, care tulbură procesul de irigație al acestui țesut.

Astfel, împrejurul vaselor alterate, întîlnim zone în care celulele și fibrele nervoase se atrofiază și dispar. Din contră, țesutul nevroglic poate să prolifereze, în mod însemnat, la același nivel. Alături de aceste alte-

rații perivasculare intîlnim zone alterate la o distanță mai mare de vase, în punctele cărora L é r i le dă numele de paravasculare.

Proliferarea nevrogliei interesează atît celulele cît și fibrele. În ochiurile țesutului nevroglic întîlnim, în sfîrșit, celule rotunde încărcate cu granulații lipoidice, provenind din dezintegrarea țesutului nervos. Împrejurul vaselor putem întîlni numeroase bule sau grăunțe calcare (C a t o l a).

Alterațiile țesutului nervos pot interesa atît substanța cenușie a circumvoluțiilor cît și substanța albă.

Teritoriul alterat este bogat în corpi granuloși, mai puțin abundenți în centrul lui, unde găsim în schimb, țesut cerebral dilacerat cu alterații variate, bande de țesut nevroglic și vase cu pereții adeseori îngroșați dar, în genere, pline cu hematii.

În urmă, țesutul dilacerat și corpii granuloși se resorb, iar locul alterat se transformă într-o cavitate înconjurată de o zonă variabilă de scleroză și străbătută, uneori, de pereți de țesut conjuctiv ce conțin vase, mai mult sau mai puțin alterate, dar în genere permeabile și uneori chiar de fibre nervoase ce își păstrează încă teaca de mielină. Prezența acestor fibre a fost observată, mai cu seamă, în lacunele din protuberanță.

Alterații ale celulelor nervoase, ale nevrogliei și ale vaselor de aceeași natură, cu cele descrise în scoarța creierului, se întîlnesc de asemenea în bulb, cerebel și măduva spinării.

La bătrîni cu mersul cerebelos, M a l a i s é a văzut dispariția unui însemnat număr de celule. H a r m s, la un cîine de 2 ani găsește 31 celule Purkinje într-un cîmp microscopic, pe cîtă vreme la unul de 17 ani numărul lor era numai de 10 celule.

În ceea ce privesc modificările chimice ale sistemului nervos la bătrîni și dementii senili, trebuie să cităm cercetările lui B i b r a și pe acelea a lui S c h l o s s b e r g e r care au găsit că în creierul senil atrofic grăsimile scad (13,32 în loc de 14,43%) pe cînd apa crește (de la 1 la 3%). Cantitatea absolută de fosfor scade pe cîtă vreme cea relativă crește (1,68% la 59 ani; 1,72% la 65 de ani; 1,93% la 80 de ani).

A l l e r s a studiat, din punct de vedere chimic creierul senil iar P i g h i n i, cel al demenților precoci sau al paraliticilor. Creșterea apei și scăderea fosfatidelor a fost constatată și în cercetările acestor autori.



Evoluția bătrîneței este progresivă, fiind, mai mult sau mai puțin, lentă. Durata totală a vieții ce atinge, în medie, 70 de ani se poate prelungi pînă la 150 de ani.

Etiologie și *patogenie.* Cu privire la etiologia și patogenia bătrîneții și a demenței senile se pot incrimina factori exogeni, și factori endogeni.

S-a spus, adeseori, că bătrînețea este un fel de uzură produsă de numeroase cauze nocive încercate în cursul vieții, printre care infecțiile și intoxicațiile ar avea rolul esențial.

Unele intoxicații, cum este cea alcoolică și unele infecții, ca cea sifilitică, au fost incriminate ca factori etiologici ai arteriosclerozei, aceasta

avînd un rol însemnat în patogenia bărîneţei. Tanzi a pus demenţa senilă, în genere, pe seama arteriosclerozei, Mecinikov, atribuindu-i un rol important în fenomenele bătrîneţei.

Arterioscleroza este foarte frecventă la bătrîni. Totuşi rămîne de demonstrat care este partea ei în mecanismul fenomenelor clinice a leziunilor, şi a modificărilor chimice ce se întîlnesc la bătrîni.

Printre factorii toxici, care produc arterioscleroza şi accelerează procesul bătrîneţei, Mecinikov a atribuit un rol important fermentaţiilor ce se petrec în tubul digestiv şi în special în intestinul gros. După acest biolog, există un raport între durata vieţii şi dezvoltarea intestinului gros, dezvoltare făcută pe seama longevităţii.

De fapt, Mecinikov şi elevii săi Ohkombo şi Datchinski, intoxicînd animalele cu indol şi paracresol, au observat leziuni de scleroză în vase, creier, ficat, rinichi şi suprarenale, ceea ce vine în sprijinul rolului putrefacţiilor intestinale în mecanismul bătrîneţei.

Salimbeni şi Géry adaugă la opinia exprimată de Mecinikov rolul infecţiilor ascendente pornite din canalele excretoare, pentru a explica leziunile glandelor salivare, pancreatice, poate a celei hepatice, precum şi nenumăratele infecţii şi intoxicaţii exogene care distrug, treptat, părţi din parenchim ce nu se mai regenerează decît în mică parte. Leziunile parcelare ale rinichilor la bătrîni ar recunoaşte acest mecanism.

Cei doi autori cred că trebuie ţinut seama şi de uzura celulelor, mecanică sau de altă natură, şi de scăderea progresivă şi neexplicabilă, a capacităţii de reproducere celulară.

Ca un mecanism direct al bătrîneţei, autorul teoriei fagocitozei atribuie acestui din urmă fenomen un rol din cele mai importante. Macrofagele, după el, ar ataca şi distruge celulele paranchimatoase în diferite organe. Această interpretare n-a putut fi confirmată, deşi, uneori, numărul celulelor satelite pare crescut în creierul bătrînilor, iar Vallé şi Manouelian au observat proliferarea foarte însemnată, a acestor celule în ganglionii spinali, la cîinele bătrîn.

Tulburările unor anumite sisteme sau aparate au fost incriminate, în mod special, în mecanismul bătrîneţei.

Astfel Réveillé Paris crede că bătrîneţea ar deriva din tulburările aparatului respirator. Sîngele, mai puţin oxigenat, n-ar mai servi în mod satisfăcător nutriţia celulară, de unde decăderea organismului.

Hamelin la rîndul lui, presupune că osificarea cartilajelor costale şi rigiditatea toracelui, datorită procesului de osificare, ar produce o tulburare în hematoză ce are ca urmare fenomenele caracteristice bătrîneţei.

S-a obiectat acestor ipoteze că osificarea cartilajelor costale nu sînt constante la bătrîni şi (cu mai multă raţiune) că aceste leziuni sînt efectul, iar nu cauza bătrîneţei.

Aceleaşi obiecţii se pot adresa autorilor după care bătrîneţea (Demange) sau demenţa senilă (Tanzi) ar fi datorite arteriosclerozei. Totuşi este o parte de adevăr în vechea zicătoare că „avem vîrsta arterelor noastre".

Oricum ar fi, nu ni se pare îndoielnic că tulburările oxidaţiilor intervin în mecanismul bătrîneţei.

Maximul asimilației și deci al intensității vitale coincide cu acela al fenomenelor oxidative. Dar trebuie să avem în vedere mai cu seamă oxidațiile intracelulare și aici este locul să amintim că Marinescu a notat scăderea fermenților oxidanți în celulele bătrînilor. De asemenea, trebuie ținut seamă de alterațiile organelor ce favorizează oxidațiile celulare, cum sînt glanda tiroidă, testiculul etc.

Ajungem astfel la studiul rolului modificărilor glandelor endocrine în mecanismul bătrîneței.

Horsley pare că a fost primul autor ce s-a gîndit la intervenția alterațiilor acestor organe în patogenia bătrîneței, fiind impresionat de asemănarea unor simptome ale acesteia cu acelea ale mixedemului. Mai în urmă, Paris, Parhon și Papinian, Parhon și Goldstein și de asemenea Lorand și Maranon, au adus contribuții la studiul acestor legături.

Participarea acestor glande în mecanismul bătrîneței nu ni se pare a lăsa vreo îndoială. Insuficiențele lor, deja indicate, au o parte largă în complexul simptomelor bătrîneței și corijarea acestor deficiențe, despre care vom vorbi la paragraful tratamentului, pare să aducă regresia multor simptome ale bătrîneții.

Obiecțiile ce s-au adus acestei explicații, a mecanismului bătrîneții, au o valoare variabilă.

Ewald observă că printre leziunile bătrîneții atrofia mucoasei intestinale ocupă un loc însemnat. Or, aceasta nu se găsește în insuficiența tiroidiană.

Cu toate acestea, experiențele lui Hoffmeister stabilesc că într-adevăr intestinul este mărit de volum la animalele etiroidate dar aceasta se datorește conținutului intestinal, *pe cînd peretele, este mai degrabă subțiat.*

Această modificare este deci concordantă cu ce se observă la bătrîni. Totuși nu se va putea spune că bătrînețea este o insuficiență tiroidiană și nimic mai mult.

S-a spus de asemenea că indivizii castrați nu trăiesc mai puțin decît cei normali. Deci insuficiența testiculară nu ar interveni în mecanismul bătrîneții.

Este evident că dacă cineva ar susține că bătrînețea este identică cu insuficiența testiculară și nimic mai mult, ar privi problema sub un unghi de privire prea îngust și necorespunzător adevărului.

Dar tot așa ni se pare a se întîmpla cînd cineva ar nega, în mod aprioric, partea glandelor sexuale în mecanismul bătrîneții.

O parte din acest mecanism revine, cu siguranță, insuficienței acestor glande.

Ni se pare necesar, însă, a insista aici asupra obiecției referitoare la durata vieții castraților față de aceea a indivizilor normali, accentuînd asupra faptului că *durata vieții și cantitatea vieții sînt două noțiuni diferite care nu coincid întotdeauna.*

Din punct de vedere vegetativ este evident că din doi indivizi din aceeași specie, cea umană spre exemplu, acel ce a asimilat mai mult în aceeași durată de timp a trăit de asemenea mai mult.

Tot astfel din punct de vedere al vieţii psihice, acel ce în aceeaşi durată de timp ar simţi, gîndi sau lucra mai repede, mai intens, deci mai mult, ar trăi mai mult.

Un copil cu mixedem congenital va trăi mult mai puţin, în aceeaşi durată de timp, atît din punct de vedere vegetativ cît şi din cel psihic, decît un copil normal.

Dacă ne gîndim la tulburările de creştere, diferenţiere somatică şi la absenţa dezvoltării psihice a copilului mixedematos, ceea ce afirmăm este atît de evident încît abia este nevoie să mai insistăm.

Într-o măsură mai mică, acelaşi lucru ni se pare a putea fi afirmat şi pentru indivizii cu insuficienţă testiculară sau castraţii.

Oxidaţiile sînt scăzute şi la aceştia, viaţa psihică părînd de asemenea mai puţin intensă.

Mai importantă ni se pare obiecţia că alteraţiile glandelor nu sînt cauza directă a bătrîneţii ci alteraţiile lor sînt efectul bătrîneţii.

Această obiecţie ridicată şi de Marinescu corespunde realităţii.

Dacă glandele suferă un proces de îmbătrînire din cauze identice cu acelea al altor organe, aceasta nu înseamnă că ele n-au o parte în mecanismul bătrîneţii organismului întreg.

În ruina generală a organismului insuficienţa fiecărui organ va avea partea sa şi, desigur, glandele endocrine nu pot fi considerate ca organele cele mai neglijabile.

De altfel, în mecanismul general al bătrîneţii se pare că pot interveni şi exagerări funcţionale ale unor glande (suprarenale) nu numai insuficienţe.

Nu mai insistăm pentru moment asupra problemei rămînînd a reveni cînd vom vorbi despre tratamentul bătrîneţii.

Dacă simptomele acesteia n-au nimic specific şi dacă alteraţiile anatomo-patologice ce le-am descris se pot întîlni şi în alte împrejurări, nu este mai puţin adevărat că ar fi temerar să afirmăm că bătrîneţea este produsă numai prin factori exogeni.

Se pare, din contră, că mecanismul endogen al bătrîneţii are partea cea mai importantă.

Bătrîneţea rezultă, în această concepţie, din însăşi funcţionarea organismului.

Să trecem, prin urmare, în revistă explicaţiile ce s-au adus din acest punct de vedere.

Weissmann a dat, încă de mult, o teorie metafizică a bătrîneţii şi morţii „naturale". El observă că fiinţele unicelulare sînt, potenţial, nemuritoare. La metazoare există două categorii de celule, cele somatice propriu-zise şi cele germinative. Ultimele se bucură ca şi fiinţele unicelulare, în genere, de imortalitatea potenţială, pe cîtă vreme celulele somatice degenerează şi mor. Imortalitatea speciei ar fi astfel asigurată, la metazoare, cu preţul vieţii indivizilor.

O concepţie ce merită a ne reţine este aceea a lui Sedwig Minot pentru care bătrîneţea constituie ultima fază a procesului dezvoltării indi-

vidului, după cum diferențierea organelor și a țesuturilor, în timpul vieții embrionare, și mai tîrziu creșterea, pubertatea etc., constituie faze inițiale și intermediare.

Moartea, consecință directă a bătrîneții, ar fi deci sfîrșitul inevitabil înscris, pentru a spune astfel, în planul evoluției organismelor pluricelulare.

Tot astfel pare a gîndi și Charles Richet.

S-ar părea că ideile lui Minot nu numai că sînt drepte dar că ele nu fac decît să exprime un fapt incontestabil.

Nu se poate nega că, în genere, evoluția organismelor pluricelulare prezintă o anumită traiectorie și că procesul asimilației, extrem de activ în cursul vieții embrionare, scade brusc pînă la un anumit nivel de unde descrește în urmă, în mod lent, dar progresiv, și că o serie de modificări se produc de asemenea în mod progresiv cu vîrsta indivizilor.

Modificările progresive ale celulelor în raport cu vîrsta, al căror aspect histo-patologic a fost descris în paginile precedente, merg, în mod paralel, cu unele modificări chimice și fizice ale celulei. Astfel după Osterhout rezistența electrică a celulelor scade în mod progresiv, conductibilitatea electrică și permeabilitatea pentru diferiți ioni se modifică.

O altă modificare interesantă la bătrîni este aceea ce se referă la raportul nucleo-plasmatic. R. Hertwig a insistat asupra importanței acestui raport în activitatea celulei.

Acest autor a demonstrat, între altele, că în fenomenele ce au fost atribuite unei „degenerescențe fiziologice" sau unei „depresiuni", fenomene observate la protistele „senescente", există o modificare a raportului nucleo-plasmatic, în sensul unei măriri a masei nucleare, față de cea protoplasmatică.

Cercetările făcute pe metazoare au condus la un rezultat cu totul opus, ceea ce ar putea fi interpretat în sensul unei diferențe de natură a fenomenelor de așa-zisă senescență a protozoarelor și a îmbătrînirii metazoarelor.

Mühlmann măsurînd nucleii și masa protoplasmatică, pentru celula nervoasă, a găsit că raportul mai sus indicat (între diametrul celulei și cel al nucleului) este de 1,36 la vîrsta de 2 luni, de 1,65 la 3 luni, de 2,3 la 8 luni și de 4,7 la animalul adult.

Eycleshymer, elev al lui Minot, a constatat fenomene asemănătoare pentru mușchi (la *Salamander necturus*) iar Betezowski pentru celulele pilorului (la șobolanul alb). Hodge și Hansemann au făcut constatări analoge pentru nucleul celulelor nervoase, la om și la alte specii.

Masing a dozat acidul nucleinic în ficatul și în embrionul întreg de iepure și a constatat că deși, în mod absolut, el crește, în mod relativ, se constată o scădere.

Raportul dintre îmbătrînire și scăderea nucleinelor rezultă și din scăderea progresivă a monocitelor și limfocitelor la bătrîni ; din regresia

țesutului limfoid în genere, din aceea a timusului în special și din raporturile dintre funcțiunile acestei glande și bogăția apei din țesuturi.

Următoarele fapte stabilesc un raport între durata vieții și activitatea substanțelor nucleinice: fenomenele de conjugare, care la infuzori o dată cu reconstituția nucleului, dau generațiilor un nou impuls vital; fenomenele ritmice în viteza diviziunii la infuzori, în afară de conjugare, cu scăderea acesteia în momentul unor fenomene regresive în nucleu și accelerare după refacerea lui (Woodruff); raportul între posibilitatea diviziunilor celulare și durata vieții unui țesut sau tip celular. Amintim rolul nucleului în viața celulei și în fenomenele de regenerescență celulară.

Reiese că nucleinele au un rol însemnat în fenomenele de asimilație ale celulei organismului întreg.

Cu toate acestea ideile lui Minot au fost combătute de către Jacques Loeb.

Pentru Loeb durata vieții și dezvoltarea sînt în funcție de factori diferiți.

Cînd două procese chimice sînt de aceeași natură, după Jacques Loeb, ele au același coeficient termic, cu alte cuvinte o variație de temperatură le modifică în mod asemănător.

Experimentînd asupra oului de ursin, Loeb găsește că pentru dezvoltare și durata vieții corespund coeficienți termici, foarte depărtați. Coeficientul pentru dezvoltare este după Loeb de 2,8 pentru 10° pe cîtă vreme acela pentru durata vieții și pentru același număr de grade, este de aproximativ 1000. Cele 2 procese nu pot fi deci, după autor, de aceeași natură.

Trebuie însă să spunem că Lipschütz a criticat concluziile lui Loeb. Pentru ca ele să fie juste, după el ar fi trebuit ca coeficientul termic să fie studiat numai în limita gradelor de temperatură ce nu produc modificări calitative în mecanismul schimburilor nutritive, ceea ce nu pare a fi fost cazul în cercetările biologului american. Demoql și Strohl au adus obiecții asemănătoare ideilor lui Loeb.

Lipschütz admite concluziile lui Minot, dar prin dezvoltare înțelege toate procesele ce se desfășoară în cursul vieții, adică nu numai pe cele constructive ci și pe cele destructive și admite, ca posibil, că primele să fie influențate de temperatură în mod diferit, decît ultimele. Așa s-ar putea explica, după el, un fapt interesant (citat de Putter), relativ la influența temperaturii asupra duratei vieții la cărăbuș. Ultimul autor a constatat că larvele acestei insecte trăiesc 3 ani în Germania de sud, 4 ani în cea mijlocie și 5 ani în Prusia Orientală.

După Loeb moartea „naturală" ar fi condiționată de consumarea sau distrugerea unei substanțe din organism, ce ar putea să aibă oarecare analogie cu unii antigeni (vibriolizina, tetanolizina) care, după cercetările lui Famulener și Madsen, posedă un coeficient termic ridicat, analog cu acela găsit de Loeb pentru durata vieții. Această substanță ar putea fi, după acest autor, diferită la unele specii. Diferențele,

în durata vieții la animale, sînt condiționate pentru Loeb de cantitatea și caracterul specific al acestor substanțe.

În aceeași ordine de idei Boy-Teisier este de părere că fiecare din noi se naște cu un anumit capital de energie vitală ce se cheltuiește în cursul existenței cu atît mai ușor, cu cît celulele sînt mai diferențiate. Bătrînețea ar fi rezultanta epuizării acestui capital de energie vitală.

S-ar putea compara atunci, organismul cu o candelă ce arde atît timp cît are încă o rezervă de untdelemn, și care se stinge atunci cînd această rezervă s-a cheltuit.

Într-o ordine de idei asemănătoare Marinescu a aplicat teoria degradării energiei la explicația fenomenelor bătrîneții și a morții ce-i succede.

„Bătrînețea și moartea corespund, pentru el, unei degradări a energiei vitale, care este fatală întrucît materia viețuitoare este supusă, în aceste privințe, unei legi generale ce guvernează energia cosmică". Marinescu ca și Ruzicka au vorbit chiar de entropie.

Aceste concepții par a conține un sîmbure de adevăr căci nu se poate contesta că intensitatea vieții, apreciată după funcțiile de asimilație, atinge maximul în faza embrionară și manifestă o scădere progresivă către bătrînețe.

Pe de altă parte ele sugerează, din nou, noțiunea unei energii vitale, ca ceva de sine stătător, amintind „forța vitală" a unora din vechii cugetători asupra fenomenelor vieții.

În afară de aceasta unele obiecții se pot ridica, de asemenea, cu privire la aplicarea teoriei degradării energiei la mecanismul bătrîneții.

Într-adevăr în organismele viețuitoarelor circulă energia împrumutată din afară, introdusă sub formă de alimente, căldură, lumină etc. Or, cum această energie se primenește necontenit, rolul degradării energiei, in mecanismul bătrîneții, nu pare limpede. Bătrînețea ni se pare caracterizată, mai degrabă, printr-o incapacitate de a utiliza și elabora energia din afară, decît prin degradarea unei energii proprii organismului.

O ipoteză interesantă, relativă la mecanismul acesteia, a fost aceea susținută de Bechold și mai cu seamă de Marinescu și de Lumière. Ruszika, Duclaux consideră de asemenea, că intervine, mecanismul coloidal.

Se știe că o soluție coloidală, ermetic închisă într-un flacon și lăsată în repaus complet, își modifică, totuși, cu timpul, constituția. Miceliile coloidale se aglomerează, dînd particele mai mari, care mai tîrziu cad la fund. Miceliile s-au floculat și precipitat iar soluția coloidală se zice că a *îmbătrînit*.

Or, constituenții celulari sînt, în bună parte, de natură coloidală și unii din autorii mai sus-citați, admit că și îmbătrînirea organismelor viețuitoare se datorește aceluiași proces de floculare și precipitare. Cu alte cuvinte, coloizii celulari ar îmbătrîni *in vivo* cum îmbătrînesc *in vitro*.

Nimeni nu va putea să conteste rolul coloizilor în fenomenele vieții, nici competința în materie a autorilor mai sus-menționați.

Cu toate acestea, ni se va permite a face obiecții ce pot fi ridicate și față de explicația de care vorbim.

Mai întîi modificările coloizilor celulari, la bătrîni, modificări cu totul insuficient cunoscute dar a căror existență ni se pare foarte probabilă, nu sînt singurele existente.

Există modificări chimice importante peste care nu se poate trece. Astfel este acumularea de substanțe lipoidice în celule sau cel puțin punerea în libertate a acestor substanțe, în mod normal mascate, în complexe lipoproteice.

M a r i n e s c u este de altfel printre autorii care au studiat mai mult aceste substanțe din celulele nervoase ale bătrînilor.

Scăderea calciului și a apei se observă, de asemenea, în țesuturile bătrînilor. Pare să existe un raport între aceste două fenomene, ionii calciu părînd să aibă o funcție de hidratare a protoplasmei celulare, după o ipoteză ce unul din noi a susținut-o cu M a r i a P a r h o n.

Bătrînețea nu poate fi deci redusă numai la un simplu mecanism coloidal, afară numai dacă nu s-ar demonstra că celelalte modificări sînt consecutive alterației acestui mecanism.

M a r i n e s c u adaugă, de altfel, că rațiunea bătrîneții trebuie căutată într-o tulburare a sintezelor chimice ce duce la dezorganizarea edificiului celular.

Într-adevăr această lipsă de sinteză pare a reprezenta o caracteristică a bătrîneții și aceasta din urmă ar putea fi privită, după L i p s c h ü t z, ca fiind în legătură cu scăderea sau chiar inversarea raportului A/D în care *A* ar reprezenta asimilația și *D* dezasimilația. Am văzut că bătrînii scad în greutate, ceea ce indică într-adevăr o inversare a raportului menționat.

Dar această lipsă de asimilație este datorită „îmbătrînirii" coloizilor, și numai acestei cauze?

Pe de altă parte modificările coloizilor celulari recunosc același mecanism ca acel ce prezidă la îmbătrînirea coloizilor *in vitro?*

De asemenea, trebuie să ne întrebăm în ce măsură sîntem autorizați să comparăm ce se petrece într-un flacon ermetic închis și lăsat în repaus cu fenomenele ce au loc în celulele organismelor viețuitoare?

Oare aceleași micele coloidale persistă, cu modificări progresive, în sensul floculării, în tot timpul vieții unei celule?

Ar însemna, în cazul unui răspuns afirmativ, că pentru unele celule, miceliile lor coloidale persistă 70—80—100 de ani, și chiar mai mult, mergînd, la unele specii, pînă la 300 de ani.

În realitate, știm prea puțin din punctul acesta de vedere ca și despre starea coloizilor celulari în raport cu diferitele vîrste.

Problema merită desigur a fi studiată cu tehnici potrivite care urmează să fie elaborate de acum înainte.

În edificiul celular trebuie să distingem, alături de părțile ce-l constituie, altele ce reprezintă simple rezerve sau material întrebuințat în timpul funcționării celulei.

Este sigur că aceasta din urmă se consumă continuu și că un alt material de același fel, vine să-i ia locul.

Se ridică problema dacă edificiul celular, al organismului, poate fi comparat cu o clădire în care cărămizile ce o constituie rămîn aceleași în

tot timpul duratei ei, sau din contra edificiul celular suferă schimbări necontenite dar restaurarea se face în așa fel încît el să rămînă, totuși, destul de asemănător cu el însuși, în diferitele epoci ale vieții sale?

Prima alternativă ar putea explica mai bine, unele fenomene psihologice cum este conservarea impresiilor și redeșteptarea lor (memoria de fixare, conservare și evocare). Totuși ni se pare posibil ca fenomenul să fie explicabil și în ultima alternativă.

În general vorbind, aceasta din urmă ni se pare mai probabilă.

Funcția celulei constă dintr-un schimb necontenit între protoplasmă și nucleu pe de o parte și între conținutul celulei și mediul înconjurător pe de alta. Nu avem date concrete dacă, și în ce măsură, unele părți din structura celulară rămîn persistente și, pentru a spune astfel, în afara schimburilor nutritive în tot decursul existenței celulei.

De altfel, și din alte puncte de vedere nu ni se pare necesar să admitem perenitatea miceliilor coloidale celulare.

Se poate afirma existența în organism a unui mecanism sau a unei funcții coloidopoetice ca și al uneia coloidoclazice.

Aceste mecanisme intră în acțiune o dată cu începutul evoluției oului fecundat, se continuă în tot timpul creșterii, confundîndu-se, în parte cel puțin, cu aceasta din urmă, și persistă atîta timp cît persistă viața organismului: cu alte cuvinte acesta este în stare să regenereze, să repare pierderile suferite, *să asimileze*.

Organismul își fabrică, deci, necontenit noi micelii coloidale, contrariu unui sol închis ermetic și lăsat în repaus într-un flacon.

Un întreg complex de hormoni, fermenți, vitamine îi stă la dispoziție, în acest scop, care lipsește evident, *in vitro*.

Eternitatea potențială a vieții protozoarelor, demonstrată de experiențele lui Calkins, Woodruff, Metalnikoff, care au infirmat concluziile, mai vechi, ale lui Maupas, arată de asemenea că fenomenele coloidale ce se petrec în organism nu pot fi așa de ușor comparabile cu acele ce se petrec *in vitro*.

Tot astfel, se petrec lucrurile cu reproducerea de noi organisme din segmentele, realizate experimental prin secțiunea transversală a unor anelide, reproducerea prin altoire a plantelor, creșterea aproape indefinită a acestora etc.

De asemenea, fenomenele de diferențiere al unor organisme, supuse la inaniție, și reluarea evoluției lor cînd sînt din nou alimentate, arată că traiectoria evolutivă, într-un sens determinat, nu are nimic dintr-o lege imuabilă. Principiul relativității este suveran în natură.

Ce se petrece pentru organisme întregi se poate observa și pentru celulele izolate.

Experiențele lui Champy au arătat că fibrele musculare netede, cultivate *in vitro*, își pierd structura cunoscută și reîncep o nouă perioadă de multiplicare sub formă de celule nediferențiate.

Cercetările lui Dustin au arătat că celulele ce stăteau în repaus pot intra în cariochineză sub influența injecțiilor unor anumite substanțe.

Tot astfel se petrec lucrurile sub influența unor anumite intervenții (sîngerare, extirpare parțială de organe) ce determină fenomene reacțio-

nale cu formarea de *citopoetine* (C a r n o t) capabile să determine fenomene de diviziune celulară.

În aceste cazuri, intră în acțiune mecanismul coloidopoetic iar cel coloidoclazic ni se pare a funcționa în actul digestiei, în secrețiile celulare, poate și în acela al activității musculare, nervoase etc.

Funcția se însoțește de o distrucție și în acest sens trebuie înțeleasă fraza celebră a lui C l a u d e B e r n a r d „La vie, c'est la mort". Pe de altă parte acestei distrucții îi urmează o nouă reconstrucție. Funcția cu distrucția ce-i este inerentă, determină ca reacție, fenomenul de asimilație. Cel puțin așa a înțeles lucrurile L e D a n t e c, cînd a vorbit de legea asimilației funcționale.

Considerațiile ce preced nu micșorează de loc, importanța studiului stării coloizilor celulari în raport cu vîrsta. Ele nu fac decît să întindă cîmpul ce va fi necesar să explorăm pentru ca să avem date utilizabile pentru o înțelegere mai profundă a mecanismului bătrîneții și a raporturilor ce ea ar putea să aibă cu modificările coloidale.

Aceste modificări pot, de altfel, să fie explicabile, și prin mecanisme diferite de acelea ce produc flocularea, *in vitro.*

R u z i c k a însuși este de părere că ceea ce el numește histereza protoplasmică nu are decît puține trăsături comune cu așa-numita îmbătrînire a coloizilor *in vitro.*

Adăugăm aici că, pentru L u m i è r e, abundența țesutului conjunctiv la bătrîni s-ar explica prin aceea că în celulele acestui țesut masa protoplasmatică este mai vîscoasă, mișcarea browneană micșorată și schimburile foarte reduse; coloizii țesutului conjunctiv evoluează deci foarte încet. De aceea longevitatea țesuturilor, astfel constituite, este mult mai considerabilă decît aceea a țesuturilor epiteliale.

Ni se pare că nu ne înșelăm spunînd că, în realitate, țesutul conjunctiv conține mult mai multe părți cu coloizii floculați, a căror valoare, ca elemente ce trăiesc într-adevăr, este foarte discutabilă, ceea ce ar însemna că longevitatea țesutului conjunctiv este mai mult aparentă decît reală.

S-ar putea apropia țesutul conjunctiv cu varietățile sale: cartilaginos, osos și fibros, de lemnul plantelor sau de scoarța acestora care conține cele mai puține elemente vii?

Afirmațiile lui L u m i è r e sînt, într-adevăr surprinzătoare atunci cînd spune că încercările de a modifica schimburile, în organismul animalelor, n-au reușit niciodată.

Pentru L u m i è r e schimburile țin de dimensiunile miceliilor coloidale, dimensiuni pe care n-am fi în stare a le modifica prin nici un mijloc.

Raporturile dintre dimensiunile miceliilor și schimburile nutritive, ar fi desigur, foarte interesante de studiat dar ni se pare prematură afirmația că dimensiunile acestea nu vor putea fi modificate în sensul unei micșorări a lor.

Este însă absolut sigur că sîntem în stare a influența în mod însemnat schimburile nutritive. Acțiunea diminuantă a tiroidectomiei și aceea accelerantă a tratamentului cu tiroxină, acțiunea, de curînd demonstrată,

a insulinei sînt atît de evidente încît abia mai este nevoie să mai insistăm.

De altfel, Lumière a făcut, el însuşi, o restricţie faţă de afirmaţia prea absolută, citată mai sus.

Luînd în consideraţie acceleraţia puberală a creşterii se întreabă dacă unele produse glandulare n-ar interveni pentru a dispersa unele produse micelare şi mări puterea lor de sinteză prin cîştigul de suprafeţe de contact, ceea ce ar putea fi cercetat experimental.

Dacă lucrul acesta s-ar adeveri, baza teoriei coloidale a bătrîneţii ca implicînd un proces ireversibil şi ţinînd de o lege naturală şi imuabilă ar suferi o atingere serioasă.

De fapt fără a putea afirma ce se petrece cu miceliile coloidale, se poate spune, că anumite intervenţii pe testicul (legătura cordonului spermatic) accelerează schimburile respiratorii.

Marinescu de asemenea spunea: „convingerea ce ne-am format-o este că şi coloizii prezenţi în citoplasma celulei din ganglionii spinali sînt supuşi aceloraşi legi stabilite pentru coloizii studiaţi *in vitro*" adăugînd „avînd bineînţeles în vedere complexitatea coloizilor prezenţi în celula nervoasă precum şi *condiţiile, cu totul excepţionale*, în care se găsesc în timpul vieţii".

Am adăugat la aceasta, că valoarea unor anumite „legi" este de asemenea relativă şi ca atare şi constanta direcţiei în care organismele trebuie să evolueze.

Cercetările lui Ruzicka şi ale colaboratorilor săi Bauer, Bergauer, Hàjek, Svoboda şi Luska, aduc un nou sprijin teoriei coloidale a bătrîneţii. Pentru Ruzicka protoplasma celulelor se îngroaşă, progresiv, pe măsură ce individul înaintează în vîrstă, îngroşare pe care autorul o numeşte histereză protoplasmatică.

Acest autor a căutat să demonstreze existenţa acestui proces, prin diferite metode.

Cea mai simplă din acestea este flocularea, prin cîteva picături de alcool, a soluţiilor din ţesuturi în apă distilată, sau chiar a serului, diluat sau nu.

Flocularea se petrece, cu atît mai uşor, cu cît este vorba de un ţesut provenind de la un animal (sau chiar plantă) mai tînăr.

Acelaşi lucru ar fi adevărat pentru serul sanguin.

După numărul picăturilor de alcool necesare, pentru a produce o floculare egală, sau după intensitatea, diferită, a opalescenţei, sub influenţa unui număr egal de picături de alcool, putem să judecăm gradul bătrîneţii individului, de la care provine ţesutul sau serul sanguin.

Ruzicka a întrebuinţat şi o metodă directă pentru determinarea solubilităţii. Utilizînd, spre exemplu, tripsina ca agent dizolvant, observă că blastulele de broască se dizolvă complet în 4 ore; larvele, în momentul formării cristalinului şi a mugurelui caudal în 29 de ore; mormolocii în stadiul cu branhii externe, în 49 de ore, cei de 10 mm lungime, în 76 de ore, fără reziduu, cei de 24 mm în 8 zile cu un reziduu fin, insolubil în tripsină. Mormolocii de 28 mm se dizolvă în 28 de zile cu un reziduu vizibil. O broască imediat după metamorfoză avînd 11 mm lungime necesită 38 de zile pentru a se dizolva cu un reziduu foarte vizibil.

Acelaşi autor propune, pentru determinarea gradului de agregare a miceliilor, studierea concentraţiei în ioni hidrogen, care, după el, scade cu vîrsta şi care arată măsura disociaţiei bazei disperse a unui amfibolit, permiţînd determinarea gradului de dispersare a substanţelor ionizate

Deoarece în punctul izoelectric, al electroliţilor amfoteri, cum sînt în genere albuminoidele organismului, concentrarea anionilor este egală cu a cationilor şi suma ambelor fiind minimă, reiese că determinarea ionilor hidrogen în soluţii va indica depărtarea de punctul izoelectric şi deci gradul de agregare.

În punctul izoelectric solubilitatea este redusă la minimum, ceea ce stabileşte o legătură cu metoda de mai sus, referitoare la gradul de agregare. Coagulabilitatea îşi găseşte optimum în punctul izoelectric.

Deoarece maximul miceliilor neutre concordă cu minimul fricţiunii interne, determinarea viscozităţii ne poate indica de asemenea gradul de agregare. *A priori*, după autor, este de aşteptat ca viscozitatea să scadă cu vîrsta (de fapt a găsit-o regulat mai mare la copii decît la adulţi), deşi nu se poate afirma că gradul agregării şi al viscozităţii merg întotdeauna în mod paralel.

Acelaşi lucru, după Ruzicka, se poate spune şi pentru determinarea presiunii osmotice care este minimă în punctul izoelectric.

Calea electroendosmozei şi a cataforezei se poate, de asemenea, întrebuinţa pentru determinarea gradului de agregare deoarece în punctul izoelectric, în care găsim maximum de deshidratare şi minimul de viscozitate sarcina electrică a fazei disperse este la minim.

După masa de albumine ce trece în lichidul aparatului de transport (cu ajutorul metodei lui Kjeldal), se poate spune gradul de depărtare al soluţiei de punctul izoelectric.

În sfîrşit, Matula şi Pauli au arătat că şi flocularea albuminelor este maximă în punctul izoelectric. Pe baza acestui fapt autorul a imaginat metoda de care am vorbit mai sus.

După Duclaux, se pare că nu ne vom depărta mult de adevăr admiţînd, în mod cu totul general, că ţesuturile tinere au o presiune osmotică micelară superioară aceleia mai vechi. Creşterea pare caracteristică miceliilor foarte active, puternic ionizate şi a căror presiune osmotică trebuie să fie considerabilă. Din contra, ţesuturile moarte, sclerozate, nu mai conţin decît micelii coagulate, aglomerate şi deshidratate, a căror solubilitate a devenit nulă.

Îmbătrînirea unui ţesut ar fi, după cele ce preced, legată de scăderea părţii active a miceliilor sau de o scădere a ionizării acestor micelii.

Aceste două ipoteze sînt diferite una de alta şi permit să se atribuie bătrîneţea la două cauze diferite.

Scăderea părţii active poate fi datorită modificărilor de natură chimică, interesînd sîmburele sau granula miceliului, precum şi cristalizării acestui sîmbure. Astfel după autor, atomii din el nu sînt grupaţi în ordine definitivă ci într-un aranjament provizoriu ce evoluează, foarte încet, către o poziţie definitivă.

Această cauză de *îmbătrînire internă,* apare, ca inevitabilă. Dacă granula nu posedă o forță de regenerare, degenerarea miceliului, deci a țesutului, a organismului întreg, este o necesitate naturală.

Scăderea ionizării miceliului, din contră, rezultă din cauze exterioare, fiind datorită acțiunii coagulanților specifici, pe care îi putem numi otrăvuri, capabili de a produce asupra miceliilor reacții ireversibile, Acest mod de a vedea, după Duclaux, este identic în fond, cu teoria lui Mecinikov care face din bătrînețe rezultatul unei lungi intoxicații. Această intoxicație trebuie să aibă drept cauză generală adsorbția, de către micelii, a tuturor substanțelor vătămătoare care circulă în organism, și pe care nu le poate elimina destul de repede. Această adsorbție ar avea de efect, aproape sigur, scăderea presiunii osmotice a miceliilor.

Autorul mai observă că, din punct de vedere al chimiei coloidale, toată problema bătrîneții este dominată de o problemă a cărei soluție nu pare apropiată și anume aceea de a ști dacă miceliile unui organism se reînnoiesc necontenit sau din contră sînt întotdeauna aceleași?

Nici explicația după care bătrînețea ar fi datorită modificărilor progresive ce se petrec în coloizii celulelor nu poate fi considerată ca fiind admisă fără numeroase rezerve, și din acest punct de vedere nu ni se pare fără interes a cita aici unele din concluziile la care s-a oprit Jacques Loeb în lucrările sale, asupra proteinelor. Devine evident — spune autorul — că ceea ce s-a numit chimia coloizilor nu este decît un sistem de erori, în ceea ce privește proteinele, bazat pe o metodă experimentală inexactă și perimată. Se poate, în sfîrșit, spune că în prezența regularității stabilită a combinațiilor proteinice, nu mai pare folositor să continuăm a vorbi de o *adsorbție* a acizilor și alcaliilor de către aceste corpuri. Cînd o relație fizico-chimică, cantitativă și rațională, cum este caracterul chimic regulat al combinațiilor a fost o dată stabilit în chimie, se concepe cu greu că ar putea fi în interesul progresului științific de a reveni la relațiile, pur imaginare și imprecise a ceea ce s-a numit chimie coloidală care sînt, înainte de toate, rezultatele erorilor experimentale.

O teorie ce merită o atenție deosebită este aceea emisă pentru prima oară de Montgomery și după care moartea prin bătrînețe este în raport cu acumularea în celule a produselor de excreție.

Insuficiența de eliminare, a unor produși, rezultînd din funcționarea însăși a organismului, ar explica bătrînețea și moartea.

Robbert, Putter au admis această explicație. Brousse, Huchard, Marinescu admit de asemenea tulburări de nutriție. Brousse apropie bătrînețea de tulburările prin încetinirea nutriției și prin intoxicație cronică, iar Huchard, invocă, drept cauză a bătrîneții și arteriosclerozei, produsele de dezasimilație.

Marinescu invocă tulburările circulatoare, consecințele rezultînd din afecțiunile anterioare precum și din prezența de substanțe toxice în torentul circulator și în interiorul celulelor nervoase, în stare de hipooxigenare.

Leziunile dinamice și organice ale celulelor nervoase au răsunet asupra fermenților intracelulari de unde o nouă cauză de scădere a fenomenelor vieții.

Ceea ce aduce un important sprijin explicației de mai sus este faptul că cercetările lui M a u p a s, la infuzori, au arătat că, după un număr de generații, aceștia prezintă fenomene degenerative, creșterea și reproducerea lor devine lentă și, în sfîrșit, încetează complet și mor.

Dacă are loc conjugarea, aceasta, imprimă infuzorilor un nou impuls vital, pentru mai multe generații.

Cercetările ulterioare ale lui C a l k i n s, W o o d r u f f, D o f l e i n, M e t a l n i k o v au demonstrat că fenomenele degenerative nu mai au loc dacă se primenește zilnic mediul. W o o d r u f f a putut ajunge, astfel în timp de 7 ani, pînă la 4500 de generații.

Mai interesant însă este faptul că s-a constatat că fenomenele degenerative nu țin de scăderea substanțelor alimentare în mediul de cultură, ci de acumularea produselor nocive, elaborate în cursul vieții infuzorilor cultivați. S-a văzut că pleurotrichia crește, foarte bine, pe mediul în care au fost cultivați paramecii și în care, aceștia, nu se mai dezvoltă.

Faptele observate la infuzori sînt comparabile cu ceea ce se întîmplă în levura fermentației alcoolice. Dezvoltarea acesteia se oprește cînd alcoolul produs a ajuns la o anumită proporție în mediul în care fermenta.

Păstrarea, din generație în generație, a culturilor *in vitro* (C a r e l l și elevii săi) ca și a organelor transplantate, prin schimbarea continuă de mediu, arată de asemenea rolul unor substanțe nocive din mediul ambiant în producerea fenomenelor de îmbătrînire.

Dacă însă ființele unicelulare pot fi schimbate ușor dintr-un mediu în altul, nu tot așa se petrec lucrurile la metazoare.

La acestea din urmă există o circulație de substanțe nutritive, ce trec din sînge în lichidele pericelulare, precum și de produse ale vieții celulare ce trec din aceste lichide în limfatice și sînge de unde sînt, în parte, eliminate sau utilizate într-un fel sau într-altul.

Dacă procesul de epurație devine incomplet, ceea ce pare a se produce constant cu vremea, tensiunea acestor substanțe în sînge și în spațiile intercelulare va crește, iar celulele vor ajunge la rîndul lor incapabile de a descărca produsele lor de excreție, ceea ce le va împiedica funcționarea.

Este drept că știm încă prea puțin asupra prezenței acestor substanțe în sîngele bătrînilor.

Hipercolesterolemia, despre care am vorbit mai sus, pare a putea fi interpretată în acest sens.

O altă problemă interesantă care ar putea contribui la elucidarea mecanismului bătrîneții este aceea a duratei vieții, care este variabilă la diferite specii.

F l o u r e n s și R u b e n s au căutat să stabilească un raport între durata creșterii și aceea a vieții. Ultima ar fi fost de 7 ori mai mare decît prima. Existența acestui raport n-a putut fi însă confirmată.

Dacă există un raport între durata vieții și viteza de deshidratare etc. și ce condiționează această viteză este greu de afirmat.

În tot cazul durata vieții, variabilă cu speciile, este o problemă din cele mai importante.

Pütter distinge un factor al îmbătrînirii, viteza cu care condițiile interne se modifică astfel încît organismul să fie influențat mai ușor de condițiile externe [1]).

Friedenthal crede că există un raport între dezvoltarea creierului (a inteligenței) și durata vieții.

După acest autor, controlul nervos se manifestă numai asupra protoplasmei nu și asupra rezervelor de grăsime, glicogen sau asupra sărurilor din schelet.

Dacă se exprimă inteligența prin greutatea relativă a creierului aceasta trebuie pusă în raport cu masa substanței viețuitoare care este egală cu greutatea totală a animalului — balastul (rezervele etc.). După Friedenthali în timpul creșterii substanța viețuitoare nu crește adeseori decît la pătrat, pe cînd greutatea totală crește la cub.

Deci cantitatea de protoplasmă = 2/3 greutatea corpului.

Deci greutatea creierului față de protoplasmă se poate exprima astfel:

$$\frac{CV}{P} = \frac{\text{greutatea creierului}}{\text{cantitatea de protoplasmă}} = \frac{\text{greutatea creierului}}{{}^{2}/_{3}\ \text{greutatea corpului}} = C$$

C este numit factorul de „cefalizație".

Acest factor este în raport direct cu durata vieții, fiind de 2,6—2,81 la om, pentru o durată a vieții de 80—150 ani; de 1,24—1,34 la elefant care trăiește între 90 și 100 de ani; de 0,45—0,17 la cal ce trăiește maximum 50 de ani; de 0,34—0,51 la cîine care trăiește între 15 și 20 de ani; de 0,06—0,18 la insectivore și rozătoare ce trăiesc maximum 6—10 ani.

Mecinikov crede că moartea prin bătrînețe este destul de rară în specia umană. În cele mai multe cazuri găsim o cauză exogenă, o infecție etc.

Dacă însă ținem seamă de faptul că infecțiile ușoare sînt suficiente ca să omoare un bătrîn; dacă ne gîndim în plus cît de mult organismul său diferă de acela al unui tînăr, înțelegem că moartea, în asemenea cazuri, este condiționată de un mecanism complex, endogen și exogen în același timp.

Este de remarcat pe de altă parte faptul că nu orice moarte „naturală" este condiționată printr-un mecanism analog cu acela al bătrîneții.

---

[1]) Durata vieții ar fi de 150—200 de ani pentru elefant; 40—50 de ani pentru cal și măgar; 20—36 de ani pentru bou; 10—13 ani pentru oaie și capră; 10—20 de ani pentru cîine; 9—10 ani pentru pisică; 4—5—8 ani pentru cobai; 7—8 ani pentru iepurele de cîmp; 3—7 ani pentru cel de casă; 3 ani pentru șobolani, 3—6 ani pentru șoarece.

Durata vieții plantelor pare nelimitată pentru unele din ele, dar aceasta pare a ține numai de faptul că ele dau necontenit ramuri noi. Ruperea mugurilor florali poate transforma plantele anuale în perenice și erbaceele în arborescente.

Frunzele de *Efeu* trăiesc maximum 28 de luni pe planta însăși. Izolate și prinzînd rădăcini au putut fi păstrate pînă la 7 ani.

De altfel și în regnul animal durata totală a vieții individului este departe de a fi aceea a unora din țesuturile sau tipurile sale celulare. Celulele epidermice, spre exemplu, se descuamă necontenit. Condițiile de mediu, de circulație etc., par a avea un rol important și nu știm dacă, și în ce măsură, moartea „naturală" a acestor celule este comparabilă cu aceea a celulelor nervoase, spre exemplu, sau a celulelor cu o lungă durată de supraviețuire.

Sfîrşitul femelelor unor viermi nematozi *(Diplogaster dentatus)*, devorate de proprii lor fii (larve), ce nu ies din corpul matern decît după ce-l distrug, este un exemplu net din acest punct de vedere.

Rotiferele studiate de Mecinikov *(Pleurotriche hafkini)*, specie ai căror masculi sînt lipsiţi de tub digestiv şi care mor din această cauză în cîteva zile, sînt de asemenea exemple de moarte „naturală" ce nu pare să aibă nimic comun cu aceea prin „bătrîneţe".

Acelaşi lucru pare să fie cu unele efemere ce sucombă, după cîteva ore de existenţă fără nici un semn de degenerescenţă în organe.

Se pare a interveni o autointoxicaţie deoarece la alte specii de efemere *(Chloe)* viaţa este mai lungă.

Tratament. Lamartine impresionat de caducitatea vieţii se întreba cu durere: „Ne pourrons nous jamais, sur l'océan des âges jetter l'ancre un seul jour?"

Oamenii de ştiinţă îşi pun şi ei întrebarea lui Lamartine. Este posibil un tratament curativ sau cel puţin preventiv, pentru cîtva timp al bătrîneţii?

Opinii diametral opuse au fost susţinute de oameni de o egală valoare.

Putem astfel cita părerile a doi fiziologi de seamă, Richet şi Dastre. Pentru primul, faptul „că omul este condamnat la bătrîneţe şi la moarte este o lege; o lege comună oricărei fiinţe vieţuitoare" şi „ar fi un lucru prost să ne indignăm şi mai prost să plîngem, mai prost încă să luptăm".

Pentru Dastre „îmbătrînim şi murim, vedem îmbătrînind şi dispărînd toate fiinţele ce ne înconjură. Mai întîi nu vedem nici o excepţie la această lege inexorabilă şi o considerăm ca o fatalitate a naturii. Dar această generalizare este întemeiată? sau din contră există fiinţe nemuritoare?"

„Biologia răspunde că există de fapt. Bătrîneţea şi moartea sînt fenomene fatale şi naturale?"

Experienţele lui Loeb, Calkins şi toate experienţele similare tind să atribuie acestui fenomen al îmbătrînirii, caracterul unui accident remediabil. Dar remediul nu este găsit.

Studiul simptomelor bătrîneţii, şi al anatomiei sale patologice ne-au demonstrat, în mod evident, că avem de-a face cu o stare patologică clasabilă printre distrofiile generale, alături de cele glandulare, cu toate că recunoaşte un mecanism patogenetic mai complex, decît al acestora din urmă.

Pe de altă parte, ceea ce ştim pozitiv, pînă în prezent, asupra acestui mecanism nu exclude, în mod *aprioric*, posibilitatea unui tratament preventiv şi, într-o anumită măsură, curativ al bătrîneţii.

Studiul faptelor aduse, pînă în prezent, ni se pare şi mai hotărîtor în sensul unui răspuns afirmativ la problema dacă se poate sau nu vorbi de un tratament al bătrîneţii.

Se poate concepe *a priori*, un tratament preventiv ca şi unul curativ al acestei distrofii.

Tratamentul preventiv ar consta în a urmări, pas cu pas, modificările intime pe care vîrsta le impune organismului şi a căuta să le impiedicăm, sau să le facem să regreseze, inspiraţi fiind de cunoaşterea amănunţită (cunoaştere ce rămîne în bună parte de realizat) a mecanismului lor.

Un regim alimentar moderat, viaţa în aer liber, favorizarea arderilor complete sau a eliminării produselor de dezasimilare par chemate a îndepărta procesul bătrîneţii.

Climatoterapia pare a putea să aibă, de asemenea, un rol în profilaxia bătrîneţii sau senilităţii. Bătrînii se simt mai bine la o climă moderată. Frigul le face rău, căldura prea mare, de asemenea.

În tot cazul, ca măsură profilactică ni se pare că şederea la o climă mai puţin caldă, în timpul verii, este folositoare.

S-ar putea crede că acţiunea climei se reduce numai la o încetinire a desfăşurării filmului vital, cantitatea totală de viaţă rămînînd aceeaşi. Dar lucrul acesta a fost pus la îndoială. Ori cum ar fi, experienţele lui Hart au arătat regresiunea la temperaturi ridicate a unor glande cu secreţie internă, ca testiculul şi tiroida, care funcţionează bine cînd animalele sînt ţinute la o temperatură mai joasă.

Efectele climatelor mai răcoroase în timpul verii ar putea să ţină, în parte cel puţin, de ameliorarea funcţiilor endocrine.

În ce priveşte tratamentul curativ al bătrîneţii, o dată declarată şi ţinînd seamă de toată relativitatea ce trebuie să atribuim cuvîntului curativ într-o serie de stări patologice, avem de remarcat că putem recurge la mijloacele pe care ni le pun la dispoziţie diferitele ramuri ale terapeuticii ; deci tratament igieno-dietetic, medicamentos, organoterapic, fizioterapie, chirurgical şi chiar psihoterapic.

Tratamentul igieno-dietetic va consta în a creea bătrînilor o viaţă liniştită, cu o activitate moderată şi apropiată forţelor de care dispun. Camera, coridoarele vor trebui bine aerisite, încălzite şi luminate. Îmbrăcămintea, potrivită anotimpului, nu va trebui să fie niciodată prea uşoară în timpul iernii.

De aceste condiţii va trebui să se ţină seamă în azilele de bătrîni precum, cu drept cuvînt, observă Zosin în lucrarea sa asupra acestui subiect.

Regimul alimentar va fi mai mult cel lacto-vegetarian, care dă loc la cele mai puţine putrefacţii intestinale şi deci, la cea mai slabă formare de otrăvuri. Amintim că Mecinikov a preconizat iaurtul şi tratamentul cu bacili lactici în general.

Printre tratamentele dietetice, cura de post absolut, temporară, ni se pare a merita să fie reţinută. Această cură s-ar îndrepta mai ales contra produselor de dezasimilare, sau incomplet arse care par a încărca sîngele şi spaţiile intestiţiale din ţesuturi şi chiar însăşi celulele.

Postul ar favoriza arderile şi eliminările şi ar combate factorul toxic din patogenia bătrîneţii.

Mai mulţi autori au văzut că în inaniţia absolută apa din ţesuturi, departe de a scădea, poate chiar să crească în unele organe (muşchii).

Această constatare pare a veni de asemenea în sprijinul curei de care vorbim, bătrîneţea conducînd la deshidratarea ţesuturilor.

Printre tratamentele medicamentoase, tonicele cardiace, diureticele, purgativele, sudorificele, merită a fi menţionate, ultimele trei categorii mai ales, în scopul de a elimina otrăvurile din organism.

Purgativele fac parte din cura preconizată de G u e l p a (post şi purgative). Elixirul de viaţă lungă a lui H u f f e l a n d avea ca bază medicamente purgative.

S-a demonstrat, că unele purgative fac să scadă şi colesterolul din sînge (L o e p e r, P a r h o n şi O r n s t e i n).

Tratamentului organoterapic ni se pare a-i fi revenit un rol important pentru a-i uşura suferinţele bătrînilor şi a le corija defectele funcţionale.

B r o w n - S é q u a r d poate fi considerat ca autorul care trecînd peste prejudecăţile ce domneau asupra naturii bătrîneţii a pus bazele unui tratament organoterapic al acesteia.

El a demonstrat că injecţiile de extract testicular măresc, din mai multe puncte de vedere, energia organismului bătrîn. Mai mulţi cercetători au confirmat rezultatele sale.

Totuşi din motive de ordin tehnic, explicabile pentru timpul cînd a trăit genialul fiziolog, rezultatele obţinute de el nu au fost întotdeauna convingătoare şi metoda sa a fost abandonată pentru a fi reluată, sub o altă formă, astăzi cînd cunoaştem mai bine substanţele active extrase din glandele sexuale ale ambelor sexe.

Rezultatele cele mai evidente au fost date de tratamentul chirurgical prin ligatura cordonului spermatic şi transplantările de glande sexuale.

S t e i n a c h legînd cordonul spermatic, sau conductele seminifere între epididim şi testicul, cu respectarea vaselor sanguine, a observat la şobolanii pe care-i experimenta, o adevărată reintinerire.

De unde animalele sale bătrîne, apatice cu mişcări reduse (aşa încît nici nu mai reuşeau să se alimenteze, dacă între locul unde se găseau şi acela unde se aflau alimentele era un obstacol, uşor de trecut pentru un animal adult sau tînăr), aveau aerul trist, nu mai urmăreau femelele, pierduseră complet combativitatea, aveau părul rău întreţinut, şi în parte căzut, după intervenţia citată animalele se schimbau, atît din punctul de vedere morfologic cît şi din cel fiziologic şi psihic.

Părul creştea din nou acoperind numeroasele lacune ce existau înainte. Aspectul era din nou îngrijit. Animalul recăpăta mişcările agile ale acestei specii, aerul trist dispărea, învingea uşor obstacolele pentru a ajunge la alimente, combativitatea apărea din nou. Instinctul sexual se manifesta ca şi la animalele tinere, animalul fiind în stare să fecundeze în mod normal, o femelă (bineînţeles aceasta în cazul unei legături unilaterale).

Adăugăm că durata mijlocie a vieţii a fost prelungită prin experienţele lui S t e i n a c h, trecînd în mod apreciabil, peste aceia de 27 de luni. cît trăiesc în termen mediu, după acest fiziolog, animalele pe care le-a operat.

Viaţa lor a fost prelungită cu aproximativ 8 luni. Faptul acesta nu concordă cu vederile exprimate de B e r g a u e r care pare să admită că intervenţia lui S t e i n a c h precipită apropierea coloizilor organismului de punctul izoelectric, şi, prin urmare, scurtează viaţa în aceeaşi măsură.

O acţiune analoagă ar avea, după acest autor, şi tratamentul tiroidian şi cel hipofizar.

Steinach a făcut să se aplice acelaşi tratament şi la specia umană şi rezultatele obţinute au fost destul de încurajatoare.

Zondek afirmă că împreună cu Loewy au trebuit să răspundă, în principiu, afirmativ la problema unei întineriri generale în urma legăturii conductelor spermatice.

Ei au plecat de la consideraţia că printre funcţiile somatice, influenţate de vîrstă, se observă uşor, în mod obiectiv, o scădere a schimburilor nutritive şi în special a celor gazoase.

Cercetînd la mai mulţi bătrîni (care prezentau printre alte tulburări şi o scădere a funcţiilor sexuale), schimburile nutritive înainte şi după aproximativ 4 săptămîni de la operaţia preconizată de Steinach pentru întinerire, aceşti autori au observat o creştere a schimburilor gazoase, cu 20—30% (cifre ce corespund celor cu care acestea scăzuseră din cauza vîrstei).

În acelaşi timp, s-a constatat împreună cu o creştere a sexualităţii, observată şi atunci cînd nu s-a arătat o mărire a schimburilor gazoase, o mărire a forţei generale, şi a capacităţii de muncă.

Totuşi după cîteva săptămîni schimburile scad din nou şi starea generală se înrăutăţeşte.

Concluzia generală a lui Zondek este că măsurile de pînă acum pentru reîntinerire sînt puţin potrivite pentru a conduce la o reală regenerare a bătrînului şi că, din punct de vedere al bunului simţ, trebuie admis că aceste măsuri nici nu se pot încadra „în planul de organizare al naturii".

Cercetările referitoare la transplantările de glande sexuale şi aplicaţiile acestui tratament la om au dat rezultate demonstrative.

Voronoff, operînd pe berbecii bătrîni, observă că un asemenea animal ajuns la limita vîrstei, steril de mai mulţi ani, epuizat, capătă aspectul unui animal tînăr, după ce-i transplantează un testicul, de la un astfel de animal.

Izolat într-un grajd cu o femelă de aceeaşi specie, aceasta este fecundată.

Extirparea glandei altoite face ca animalul să recadă în starea de mai înainte pentru ca o nouă transplantare să-i redea din nou vigoarea pierdută.

Şi în aceste cazuri se poate vorbi, cu o extremă probabilitate, de o prelungire a duratei vieţii. Rezultatele asemănătoare au fost obţinute şi la om.

Lucrările lui Stanley, Mauclaire, Thorek, Dartigues, Parhon şi Cahane confirmă rezultatele lui Voronoff. Ca şi acesta din urmă Thorek prin transplantări de testicul de maimuţe la om a văzut o revenire a forţelor generale, o scădere a tensiunii arteriale şi uneori o redeşteptare a sexualităţii.

Tot astfel Carthy şi Reeng, cu concursul lui William şi Hossler, au practicat, după metoda lui Voronoff, grefe testiculare pe 27 pensionari ai unui azil de bătrîni din San Francisco.

Aproape toţi şi-au recăpătat sănătatea şi o dispoziţie sufletească pe care nu o mai avuseseră de ani de zile.

Ligatura cordonului spermatic şi, *mai mult* încă, transplantările de testicul, la bătrîni, au produs următoarele modificări ce corespund unei vîrste mai tinere: creşterea metabolismului bazal, scăderea presiunii sanguine, scăderea colesterolemiei, creşterea forţei musculare, redeşteptarea funcţiilor genezice, precum şi capacitatea de fecundaţie.

La constatările precedente trebuie să adăugăm că Ruzicka a observat la animalele operate de Steinach, o creştere a ionilor hidrogeni din ţesuturi ceea ce ar pleda tot în sensul unei întineriri.

Knud Sand, Wilhelmy au adus noi fapte în sprijinul celor relatate prin experienţele pe animale ale lui Steinach şi Voronoff. Busquet şi Wilhelmy au insistat şi asupra bunelor efecte obţinute cu injecţii de ser de la animale tinere.

Ultimul autor găseşte că tratamentele de „reîntinerire" de care vorbim pot face să scadă acumularea de lipocrom din celulele nervoase, caracteristică bătrîneţii. Este drept că Marinescu a primit această afirmare cu multă rezervă.

O anumită rezervă o impun şi cercetările lui Parhon şi Cahane din care reiese că injecţiile de preparate orhitice, sau de hormoni masculini fac să scadă apa din ţesuturi, contrariu cu ceea ce se întîmplă cînd este vorba de preparatele de lipoizi ovarieni, sau de foliculină. Adăugăm aici că după Cavazzi serul sîngelui ce iese din venele testiculare posedă proprietăţi curative faţă de bătrîneţe.

Tratamentul ovarian, în afară de acţiunea sa specifică, faţă de unele simptome ca valurile de căldură, congestia feţei etc., se pare că produce o adevărată întinerire. Transplantările de ovar, la femele, de asemenea par a determina o ameliorare a stării generale a organismelor îmbătrînite, asemănătoare cu aceea produsă de operaţiile mai sus citate, pentru sexul masculin.

Tratamentul ovarian este după noi, indicat în terapeutica bătrîneţii la femei. El măreşte ca şi cel cu lipoizi placentari hidratarea ţesuturilor (Parhon, Cahane, Mîrza).

Este drept că măreşte şi colesterolemia, ceea ce ar putea constitui o contraindicaţie. În genere vorbind, femeile a căror ovare funcţionează pînă la vîrste mai înaintate păstrează o tinereţe mai prelungită ceea ce ar putea fi interpretat şi în sensul că funcţia ovariană continuă din cauza unei anumite constituţii diferite care face ca şi aceste organe să-şi păstreze tinereţea.

Se pare, că şi femeile tratate cu lipoizi ovarieni sau cu foliculină îşi păstrează mai bine tinereţea.

Nu este nici o îndoială că în special cu ultimul tratament se poate obţine întinerirea — în sensul strict al cuvîntului — unor anumite ţesuturi, spre exemplu, a mucoasei vaginale şi uterine şi probabil a glandei mamare.

Pericolul unei cancerizări a glandei mamare sau a uterului, despre care s-a vorbit uneori nu ne pare real dacă tratamentul este bine condus.

Pende a obținut un rezultat interesant cu transplantări multiple (hipofiză, ovare, tiroidă) la o femeie bătrînă, la care a observat între altele reapariția menstruației.

Tratamentul tiroidian făcînd să regreseze fenomenele citate, cînd am vorbit de simptomele tiroidiene ale bătrîneții, amendează o parte din manifestările bătrîneții.

Mai mulți autori (Hertoghe, Lévi și Rothschild, Stern și noi) am avut de mai multe ori impresia că acest tratament a produs o adevărată întinerire. Hertoghe, vorbind despre una din bolnavele sale tratate prin glandă tiroidă, spune că „pare propria ei fiică".

Tratamentul tiroidian mărește metabolismul bazal și schimburile nutritive în general, face să scadă colesterolemia și lipemia, favorizează eliminarea apei în stază stimulînd diureza și evacuările intestinale. Mărește de asemenea hidratarea principalelor organe și stimulează dezvoltarea organelor bogate în nucleine. Acest tratament acționează opus fenomenelor ce caracterizează îmbătrînirea, ceea ce impune indicarea lui. Totuși o rezervă este necesară cînd este vorba de bătrîni cu miocardul slăbit, în care cazuri ar putea fi nociv.

În ceea ce privește tratamentul paratiroidian el ar fi poate indicat în doze mici sau moderate pentru a mări calcemia și a consolida oasele bătrînilor.

Trebuie să ne întrebăm, pe de altă parte, dacă el nu ar putea avea o acțiune astenizantă. Se parte că tratamentul mărește deshidratarea unor organe, și prin mobilizarea calciului din oase, în anumite doze, ar putea favoriza calcificarea arterelor. Tratamentul paratiroidian impune deci serioase rezerve.

Tratamentul cu glanda timică ni se pare din contra, foarte indicat la bătrîni pentru două motive:

Cel mai principal ni se pare acela că la aceștia asimilația este scăzută și întrecută chiar de fenomenele dezasimilatorii. Or, timusul este o glandă ce stimulează asimilația. Pe de altă parte, din cercetările lui Hart reiese că apa crește în țesuturile animalelor hrănite cu timus. Or, am văzut că la bătrîni se petrece fenomenul invers.

Mai notăm că opoterapia timică pare capabilă, după o constatare experimentală a lui Camus și Gourney, să împiedice atrofia glandelor sexuale sau chiar să o facă să regreseze, o dată realizată. Aceasta constituie o altă indicație a opoterapiei timice la bătrîni.

Prin nucleinele ce conține, tratamentul timic (ca și acel splenic și poate prin ganglioni limfatici) își găsește o nouă indicație la bătrîni unde nucleinele organismului sînt scăzute.

Cu privire la tratamentul hipofizar trebuie să luăm în considerație diferiții hormoni hipofizari. Hormonul de creștere este indicat mai cu seamă la bătrînii cașectici, cu asimilația mult scăzută, pe cînd hormonul tireotrop este indicat în genere pentru a stimula propria activitate a tiroidei. Hormonul gonadotrop, de regulă crescut după încetarea sau reducerea activității sexuale la femeie, nu este indicat. La bărbat și-ar putea găsi indicația pentru a stimula vitalitatea testiculelor.

Hormonul retrohipofizar apare indicat la bătrînii adinamici şi fără creşterea tensiunii arteriale. Dacă diureza este scăzută se impune prudenţă în administrarea lui.

Insulina administrată cu prudenţă şi concomitent cu hidrocarbonate poate da rezultate foarte utile pentru mărirea asimilaţiei. Parhon şi Cahane au putut obţine creşterea în greutate la bătrîni.

Şi tratamentul prin adrenalină ni s-a părut de mai multe ori util, în special în contra aritmiilor.

Ne putem întreba dacă şi tratamentul corticosuprarenal nu poate fi util în cazurile de caşexie senilă pentru a favoriza asimilaţia şi a mări energia organismului. Acest tratament pare să producă de asemenea creşterea hidratării ţesuturilor. Să nu uităm totuşi că suprarenalele sînt deseori hipertrofiate la bătrîni şi că tratamentul corticosuprarenal poate mări colesterolemia.

Adăugăm aici că în cercetări cu totul recente Gr. Benettato, N. Munteanu şi R. Oprean au demonstrat că tratamentul cu cortină şi cel cu hormoni masculini măresc solubilitatea proteinelor din ţesuturi. Cortina s-a arătat mai activă decît hormonii masculini. Auxhormona hipofizară s-a arătat puţin activă.

Cercetările fiziologilor din Cluj merită toată atenţia deoarece acţiunea tratamentului studiat de ei se arată opusă aceleia caracteristică procesului de îmbătrînire.

Tratamentul hepatic pare de asemenea indicat, cu atît mai mult cu cît această glandă se găseşte adeseori foarte alterată la bătrîni. Dar şi aici se pune problema deshidratării organelor prin tratamentul cu pulbere de ficat găsită în cercetările noastre deja citate.

Este însă verosimil că aici este vorba mai degrabă de apa interstiţială decît de cea celulară, rolul ficatului în diureză fiind incontestabil.

Tratamentul cu extracte hepatice sau de mucoasă gastrică antianemice şi regeneratoare ale măduvei osoase de asemenea merită să fie menţionate aici. Poate chiar şi cel prin sîngerări repetate tot ca regenerator al măduvei osoase şi consecutiv al sîngelui. De asemenea, ne putem gîndi şi la aplicarea posibilă a lipoizilor cerebrali care măresc hidratarea ţesuturilor.

Amintim cu această ocazie „factorul de cefalizare" în ce priveşte durata vieţii, factor pe care Ruzicka era dispus să-l ia în considerare din punct de vedere chimic. De curînd, Kotsovsky a arătat că pe cînd creierul de animale bătrîne are proprietăţi toxice acela de animale tinere poate fi privit ca reactivator.

Trebuie să ne gîndim, mai cu seamă, la hormonii fetali şi la „citopoetinele" specifice pe care Carnot le-a pus în evidenţă în sîngele şi organele fetale sau pe cale de regenerare după extirparea parţială, spre exemplu.

Ichlonsky a susţinut de curînd că există în timpul epocii de dezvoltare un „hormon de regenerare" nespecific pe care îl recomandă în tratamentul bătrîneţii.

Unii acizi aminaţi ca lizina sau triptofanul care stimulează creşterea, cistina care exercită o acţiune analogă pentru sistemul pilos şi glicocolul stimulent al dezvoltării muşchilor sînt de luat în considerare.

Tratamentul opoterapic al bătrînilor se pare să fie cel pluriglandular.

Un mijloc terapeutic care merită o atenţie deosebită în tratamentul bătrîneţii şi în stări de „abiotrofie" este acela propus de Mecinikov, cu serurile citotoxice.

Cantacuzino a demonstrat că serul hemolitic, în doze mici, stimulează eritropoieza.

Alte seruri cu acţiune citotoxică specifică ar putea stimula vitalitatea diferitelor ţesuturi sau organe ale bătrînilor (ca şi a altor bolnavi) făcînd să regreseze tulburările funcţionale legate de alteraţiile lor.

Într-o ordine cu totul asemănătoare, ne putem gîndi la stimularea vitalităţii celulare cu serurile citopoetice preparate prin extirpări parţiale de organe. De asemenea, va trebui studiată, din acelaşi punct de vedere, opoterapia cu organe fetale.

Trebuie să ne gîndim de asemenea la unele vitamine. Uzan a insistat de curînd asupra carenţei vitaminice la bătrîni şi asupra rolului tratamentului cu vitamină A, în aplicaţie locală pe diverse plăgi, escare sau în ulceraţiile torpide ale acestora. Aceeaşi vitamină ca şi vitamina C sînt indicate în episoadele infecţioase sau pentru prevenirea acestora, pe cînd vitamina D în fracturile bătrînilor.

Unele vaccinuri antimicrobiene sînt de asemenea de luat în consideraţie. S-a spus că pneumonia este moartea „naturală" a bătrînilor. O vaccinare antipneumococică ar putea să prevină gravitatea acestei boli la bătrîni.

Fizioterapia este de asemenea chemată să joace un rol în terapeutica bătrîneţii. În tratamentul fizioterapic al bătrîneţii va trebui să se procedeze metodic şi chiar experimental, înregistrîndu-se cu grijă şi cu metode precise rezultatele obţinute. Tratamentul electric propriu-zis va trebui studiat.

În primul rînd este helioterapia care dă rezultate aşa de bune la copii, în cazuri de debilitate generală, scrofuloză etc. Totuşi vom face uz moderat de această iradiere care în doze prea mari poate avea o acţiune astenizantă.

Acest tratament şi, în lipsa lui, razele ultraviolete par a putea ridica puterea de asimilare, a modifica constituţia chimică a sîngelui etc.

Al doilea tratament ce ni se pare indicat este diatermia. Aplicat asupra diferitelor viscere pare a putea să le intensifice activitatea, să le amelioreze schimburile nutritive, să favorizeze arderile şi eliminările produselor de dezasimilare etc.

Însăşi psihoterapia pare a putea avea o acţiune în tratamentul bătrîneţii. Viaţa calmă, şi în special într-o atmosferă de optimism, duce, desigur, la o durată mai lungă a vieţii decît cea zbuciumată.

Funcţiile endocrine se resimt, cu siguranţă de modificările stării afective, şi pe calea acesta influenţează durata vieţii.

Marden a insistat asupra raporturilor afectivităţii cu durata vieţii.

A nu recunoaşte apropierea bătrîneţii pare, a echivala într-o anumită măsură, cu a o îndepărta. A căuta să ne cultivăm necontenit spiritul şi a-l ţine în activitate pare a conduce la acelaşi rezultat. Amintim aici încă,

ideile lui Friedenthal referitoare la raportul dintre durata vieţii şi factorul cefalizaţiei.

Tratamentele de care vorbim ar trebui să fie instituite timpuriu, înainte ca procesul progresiv al bătrîneţii să fi ajuns la atrofia însemnată a organelor cu dispariţia elementelor nobile. El va trebui deci să fie mai cu seamă preventiv deşi totuşi, într-o anumită măsură, el ar putea exercita şi o acţiune curativă în înţelesul strict al cuvîntului.

СВЯЗЬ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ С РОСТОМ И ДИСТРОФИЯМИ РОСТА

ИЛИКИОБИОЛОГИЯ И ИЛИКИОДИСТРОФИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Пархон называет иликиобиологией ту отрасль биологии, которая занимается изучением изменений, претерпеваемых живыми существами в течение их существования.

Фазы существования: эмбриональная, детства, полового созревания, юношества, взрослого возраста и старости, имеют тесную связь с эндокринными железами. Поражения последних ведут к различным дистрофиям в зависимости от периода жизни, в котором находится субъект; автор называет эти дистрофии иликиодистрофиями.

В введении указаны вкратце связи между внутренними секрециями, эмбриогенезом и органогенезом.

В первой главе описываются как клинические, так и экспериментальные синдромы, развивающиеся вследствие нарушений роста.

Рассматриваются акромегалический гигантизм и акромегалия, встречающиеся при повышенной функции передней доли гипофиза, а также соответствующие синдромы, полученные на животных. Посредством секретируемых им гормонов, гипофиз может косвенно вызвать нарушения роста путем изменения функции щитовидной железы, гонад и других эндокринных желез.

При эпифизарной недостаточности наблюдается ускоренный рост, который однако не приводит к гигантизму из-за раннего обызвествления соединительных хрящей.

При повышенной функции шишковидной железы рост может быть выше нормы. Гипофункция щитовидной железы обусловливает карликовый рост больных микседемой. При базедовом синдроме рост чрезмерно велик. Экспериментальные данные совпадают с клиническими.

Гипофункция околощитовидных желез является причиной особой формы карликового роста, описанной Пенде.

«Почечный» нанизм, описанный Барбером, по-видимому, зависит также от первичного или вторичного расстройства деятельности околощитовидных желез.

При рахитичном карликовом росте авитаминоз D играет, по-видимому, очень значительную роль. Клинический синдром вилочкового инфантилизма не достаточно уточнен. Однако экспериментальное пол-

ное удаление вилочковой железы вызывает задержку роста и остеопороз.

Надпочечный инфантилизм, описанный Морла, может сопровождаться карликовым ростом. У человека повышенная деятельность надпочечников вызывает усиление роста, но и преждевременное обызвествление соединительных хрящей. Прогерия связана, по-видимому, с недостаточностью надпочечников. Анорхидия и척 ановария обусловливают чрезмерный рост; обратная картина наблюдается при преждевременном половом созревании с обызвествлением соединительных хрящей.

Недостаточность поджелудочковой железы и печени, по-видимому, могут вызвать нанизм.

Автор описал случай нанизма в сочетании с злокачественной анемией (отсутствие секреции фактора Кастля).

Отмечается карликовый рост, существующий при чревной болезни, болезни Лобштейна, паратиреоидном остеозе.

Подробно описываются 'особенности ахондроплазического нанизма. На основании клинических исследований и опытов на собаках породы такса (ахондроплазических), автор считает, что вышеуказанное заболевание является многожелезистой дистрофией.

Отмечаются некоторые формы нанизма, связанные с нервными поражениями.

Широко и подробно обсуждается механизм действия эндокринных желез (гипофиз, половые железы, околощитовидные железы, щитовидная железа) на соединительные хрящи. Указывается, что гормоны могут влиять на рост растений.

Отмечается роль витаминов в процессе роста.

Таблицы воспроизводятся по Кетле, Пейде, Буку, Маникатиде, Кречмеру, из которых видно нормальное развитие роста, сроки обызвествления различных костей — по Дюбрею.

Иликиодистрофии являются расстройствами развития, при которых субъект имеет морфологический и функциональный вид, несоответствующий его возрасту.

Различают иликиодистрофии вследствие преждевременного и запоздалого развития. К первой категории относится раннее половое созревание, ко второй — эмбрионизм, инфантилизм и ювенилизм.

Существуют и инволюционные дистрофии: нормальная старость, по отношению к которой дряхлость, геродермия, регрессивный инфантилизм и прогерия являются формами ускоренной инволюции.

Инфантилизм представляет собой те случаи, в которых размеры организма не соответствуют возрасту, а половая зрелость не наступила, причем рост может продолжаться благодаря наличию соединительных хрящей после срока их нормального окостенения.

Ювенилизм является дистрофией, при которой юношеские признаки сохраняются в более позднем возрасте.

В этиологии этого синдрома отмечаются интоксикации или инфекции родителей (в особенности сифилис и пеллагра).

В патогенезе роль щитовидной железы является основной, но не исключительной, и часто гипофиз, надпочечники, половые железы, островки Лангерганса играют большую роль.

Эмбриоиизм характеризуется наличием некоторых особенностей, присущих зародышевой жизни.

Тщедушность в понимании Бауера, может быть диагностирована в тех случаях, в которых субъект мало, но пропорционально развит, а половая зрелость хотя бы относительно установилась.

Этиологическое лечение может быть испробовано, но часто оно безрезультатно, если к нему не присоединяется гормональная терапия, состоящая, главным образом, в применении препаратов щитовидной железы, а также вилочковой железы, гипофиза, яичника, семенника.

Преждевременная половая зрелость находится в первую очередь в зависимости от преждевременного развития половых желез.

Гипергипофизарный нанизм сопровождается этим синдромом. При анэпифизарном синдроме это расстройство сочетается с преждевременным окостенением.

Преждевременная половая зрелость развивается и при гиперадреналовом синдроме и при поражениях подкорковых ядер головного мозга.

Инволюционные иликиодистрофии — прогерия и матронизм — являются дистрофиями, при которых фазы развития протекают в чрезвычайно короткий промежуток времени. Преждевременная старость, встречающаяся у детей, называется прогерией и, по-видимому, связана с недостаточностью надпочечников. Наоборот, матронизм девочек, по-видимому, связан с гиперфункцией этих желез.

Дряхлость и старость являются болезнью, так как в этой фазе развития организм удаляется от функционального оптимума. Старость является общей дистрофией, при которой могут быть изучены ее симптомы, поражения, химические изменения органов, этиология, патогенез и лечение.

Дряхлость это досрочная старость, обусловленная некоторыми экзогенными факторами инфекции и интоксикации, хотя автор считает, что нет существенной разницы между этим состоянием и так называемой нормальной старостью.

В свете этих понятий автор проводит широкое аналитическое исследование изменений, вызываемых старостью в организме как с клинической, так и с патологоанатомической (макро- и микроскопической) точки зрения. Изучаются изменения эндокринных желез, нервной системы и психические нарушения, вызываемые старостью.

Этиология и патогенез изучены особо. Автор указывает на значение артериосклероза для старости, ссылаясь на гипотезу Мечникова, согласно которой в его развитии важная роль принадлежит процессам брожения в толстой кишке.

Мечников придает важное значение фагоцитозу в развитии старости.

Ревейе, Пари и Амлен считают, что старость является состоянием, вызываемым нарушением гематоза (по мнению Амлена, потерей эла-

стичности грудной клетки), но автор восстает против этой гипотезы.

В процессе старения клеточиые окислеиия имеют. конечно, очень большую роль.

Горслей первый обратил виимаиие на сходство между некоторыми признаками гипотиреоза и старости. Половые железы играют также значительную роль при старении. Субъекты, подвергиутые кастрации, меньше стареют.

Автор обращает внимание на то, что понятие о длительности жизни ие совпадает с понятием о количестве жизии. С точки зрения вегетативной жизни, тот, кто ассимилирует больше в одии и тот же промежуток времени, живет больше. Это действительно и для психической жизни : существа, имеющие более интенсивную психическую деятельность, в один и тот же промежуток времени живут больше.

Часто у стариков наблюдается чрезмерная деятельность надпочечников. Автор считает обоснованным мнение Маринеску, согласно которому альтеративные измененеия этих желез являются не причиной, а одним из эффектов старости.

Старость является в первую очередь последствием действия эндогеииых факторов. Автор рассматривает критически теорию Вейсмана о наследственности и эволюции живых существ

В том же духе рассматривается теория Гертвига о роли ядерноплазматического отношения в процессе стареиия, и теория Леба, согласно которой старость вызывается расходованием в организме некоторых веществ, аналогичных противотелам, и т. д.

Подробно расмматривается коллоидальная гппотеза старости, согласно которой в организме происходит агломерация мицеллиев, аналогичная агломерации, происходящей в коллоидальном растворе, сохраияемом в закрытом сосуде, что подразумевает существоваиие необратимого процесса, зависящего от иепреложного закона.

Автор отвергает эту гипотезу, осиовывающуюся на кажущейся аналогии и не принимающую во внимание комплексный характер обмена в живой материи.

Рассматривается также теория Моигомери, по которой смерть вследствие старостн связаиа с иакоплением продуктов выделения в клетках, и теория Фриденталя, который пытается устаиовить связь между относительным развитием мозга и длительностью жизни.

Лечение возможно. Считая, что старость является общей дистрофией, можно прибегнуть к профилактическому и терапевтическому лечению. Профилактически надо следить за изменениями оргаиизма, вызываемых возрастом. Умеренный режим питания, жизнь на свежем воздухе, создание необходимых условий для полного сжигания и выделения продуктов диссимиляции, защита от чрезмерных температур, климатотерапия могут задержать наступление старости. Терапевтически показаня спокойная жизнь при соблюдении гигиеничных жизнеиных условий. молочио-вегетарианской диеты с соблюдением периодов полного поста. Среди медикаментов имеют значение сердечные, мочегонные слабительные и потогонные средства.

Приводятся благоприятные экспериментальные результаты, полученные при перевязке семенных канатиков и при пересадке половых желез (Воронов) ; в этих случаях отмечалось увеличеиие основного обмена, снижение кровяного давления и содержания холестерина в крови, рост мышечной силы, пробуждение вновь половой деятельности.

У женщин лечение препаратами яичника и трансплантаты яичника вызывают аналогичные явления и поэтому показано их применение в практике.

Лечение препаратами щитовидиой железы вызывает часто настоящее омоложение : возрастает обмен, снижается холестеринемия и липемия, стимулируется диурез и кишечная перистальтика, увеличивается содержание воды в органах.

Гормонотерапия препаратами вилочковой железы также показана; она усиливает ассимиляцию, препятствует атрофии половых желез и является источиником нуклеинов.

Применение гормона роста показано для кахектических стариков с сильно поииженной ассимиляцией. Ретрогипофизарный гормон применяется в случаях адинамии без артериальной гппертонии и олигурии.

Инсулин, введенный одновременно с углеводами, увеличивает ассимиляцию и гидратацию ткаией.

Лечеиие препаратами коркового вещества надпочечника может быть иногда показано при сенильной кахексии ; оно увеличивает гидратацию, растворимость белков, ио может вызвать и возрастание холестериемии.

Можно прибегиуть к введеиию препаратов печеии.

Показаны аминокислоты как лизин, триптофан, цистин, гликокол. Гормонотерапия применяется предпочтительно под видом препаратов из нескольких желез.

Присоединяется введение витаминов A, C и D.

Может быть показана физиотерапия под видом гелиотерапии и ультракоротких волн.

Психотерапия, которой не следует преиебрегать, состоит из спокойной жизни в оптимистически настроенном окружении.

LES RAPPORTS DES GLANDES ENDOCRINES AVEC LA CROISSANCE ET LES DYSTROPHIES DE CROISSANCE.

ILIKIBIOLOGIE ET ILIKIDYSTROPHIES

RÉSUMÉ

Parhon a donné le nom d'ilikibiologie à la branche de la biologie s'occupant de l'étude des transformations que subissent les êtres vivants au cours de leur existence.

Les phases de l'existence : embryon, enfance, puberté, adolescence, ainsi que la phase adulte et la vieillesse, sont en étroites relations avec les

glandes endocrines. Les altérations de ces organes conduisent à des dystrophies variables, selon le moment de l'existence de l'individu, dystrophies que l'auteur appelle ilikidystrophies.

Dans l'introduction, l'auteur montre d'une façon succincte les relations entre les sécrétions internes, l'embryo- et l'organogénèse.

Le premier chapitre s'occupe des syndromes qui résultent des troubles de croissance, cliniques aussi bien qu'expérimentaux.

On passe en revue le gigantisme acromégalique et l'acromégalie, qui surviennent dans l'hyperfonction de l'hypophyse antérieure, ainsi que les syndromes correspondants, réalisés chez l'animal. L'hypophyse peut déterminer indirectement, par les hormones qu'elle sécrète, des troubles de croissance par modification de la fonction thyroïdienne, des gonades et d'autres glandes endocrines.

Dans l'insuffisance épiphysaire, on remarque une accélération de la croissance, qui ne conduit toutefois pas au gigantisme, à cause de l'ossification précoce des cartilages de conjugaison.

Dans l'hyperfonction hypophysaire, la taille pourrait dépasser les dimensions normales. L'hypofonction de la glande thyroïde détermine le nanisme des myxœdémateux. Dans le syndrome de Basedow, la croissance est exagérée. Les données expérimentales sont concordantes.

L'hypofonction de la glande parathyroïdienne a pour conséquence une forme spéciale de nanisme, décrite par Pende.

Le nanisme «rénal» de Barber semble également être en connexion avec un trouble parathyroïdien, primitif ou secondaire.

Dans le nanisme rachitique, le rôle de l'avitaminose D paraît être très important. Le syndrome clinique d'infantilisme thymique n'est pas assez bien précisé. L'athymie expérimentale détermine toutefois un arrêt de la croissance et une ostéoporose.

L'infantilisme surrénal de Morlat peut s'accompagner de nanisme. L'hyperfonction surrénale de l'homme semble déterminer une exagération de la croissance, mais en même temps, l'ossification prématurée des cartilages de croissance. La progérie paraît se rattacher à une insuffisance surrénale. L'anorchidie et l'anovarie donnent lieu à une croissance exagérée ; on constate le phénomène inverse dans la puberté précoce, avec ossification des cartilages de croissance.

L'insuffisance pancréatique et hépatique semble déterminer le nanisme.

L'auteur a décrit un cas de nanisme associé à une anémie pernicieuse (absence de sécrétion du facteur intrinsèque de Castle).

Le nanisme est mentionné dans la maladie cœliaque, la maladie de Lobstein, l'ostéose parathyroïdienne.

L'auteur décrit amplement les caractères du nanisme achondroplasique, qu'il considère comme une dystrophie pluriglandulaire, ainsi qu'il semble ressortir des recherches cliniques et des recherches sur les chiens bassets (achondroplasiques).

On mentionne certaines formes de nanisme en connexion avec des troubles nerveux.

Le mécanisme intime de l'action des glandes endocrines sur les cartilages de croissance est amplement discuté (hypophyse, gonades, glandes parathyroïdes, glande thyroïde). On démontre que les hormones peuvent influencer la croissance des plantes.

Le rôle des vitamines dans la croissance est également mentionné. On reproduit les tableaux dont résulte la croissance normale, d'après Quettlet, Pende, Bucau, Manicatide, Kretschmer, ainsi que le moment de la calcification des différents os, d'après Dubreuil.

Les ilikidystrophies sont des troubles d'évolution, conférant à l'individu un aspect morphologique et fonctionnel qui ne correspond pas à son âge.

On distingue des ilikidystrophies par évolution prématurée et d'autres, par retard d'évolution. La première catégorie inclut la puberté précoce, la seconde, le fœtalisme, l'infantilisme et le juvénilisme.

Il y a aussi des dystrophies involutives : la vieillesse normale, par rapport à laquelle la sénilité, la gérodermie, l'infantilisme régressif et la progérie représentent des formes d'involution accélérée.

L'infantilisme

L'auteur considère qu'il s'agit d'infantilisme dans les cas oú l'organisme n'a pas atteint les proportions qui correspondent à l'âge respectif et où la puberté ne s'est pas installée, la croissance pouvant continuer, vu la persistance des cartilages de croissance après l'âge de leur ossification normale.

Le juvénilisme este la dystrophie qui se manifeste par la persistance des caractères juvéniles à un âge plus avancé.

Dans l'étiologie de ce syndrome, on cite les intoxications ou les infections des parents (surtout la syphilis), ainsi que la pellagre.

Dans la pathogénie, le rôle de la thyroïde est essentiel mais non exclusif. L'hypophyse, les surrénales, les gonades, les îlots de Langerhans y jouent souvent un rôle important.

L'embryonnisme se caractérise par la persistance de certains caractères propres à la vie embryonnaire.

Le «chétivisme» (Bauer) peut être diagnostiqué dans les cas où l'individu est peu développé mais bien proportionné et où la puberté s'installe au moins de manière relative.

On peut essayer l'application du traitement étiologique, mais il est souvent inefficace, si l'on n'y associe pas le traitement opothérapique, en premier lieu thyroïdien, puis aussi, thymique, hypophysaire, ovarien, orchitique.

La puberté précoce

Elle est en premier lieu conditionnée par l'entrée trop précoce en fonction des glandes génitales.

Le nanisme hyperhypophysaire est accompagné de ce syndrome. Dans le syndrome anépiphysaire, ce trouble est associé à l'ossification précoce.

La puberté précoce apparaît également dans le syndrome hypercortico-surrénal et dans les altérations des noyaux basaux.

Les ilikidystrophies d'involution.
La progérie et le matronisme

Ce sont des dystrophies dans lesquelles les phases du développement sont parcourues dans un intervalle de temps excessivement bref. La vieillesse précoce qu'on rencontre chez les enfants porte le nom de progérie et semble se rattacher à une insuffisance surrénale. Le matronisme des fillettes, par contre, semble être en connexion avec une hyperfonction de ces glandes.

La sénilité et la vieillesse

L'auteur considère la vieillesse comme une maladie, étant donné qu'à cette phase l'organisme s'éloigne de l'optimum fonctionnel. La vieillesse est une dystrophie générale, dont on peut étudier les symptômes, les lésions, les modifications chimiques des organes, l'étiologie, la pathogénie et le traitement.

La sénilité serait une vieillesse anticipée par certains facteurs exogènes, tels que les infections ou les intoxications, bien que l'auteur soit d'avis qu'il n'y a pas de différence essentielle entre cet état et la vieillesse dite normale.

Envisageant le problème sous cet angle, l'auteur fait une ample étude analytique des modifications apportées par la vieillesse dans l'organisme, tant au point de vue anatomo-pathologique (macro- et microscopique), que clinique. Il insiste sur les modifications des glandes endocrines, du système nerveux, ainsi que sur les troubles psychiques que la vieillesse produit.

Etiologie et pathogénie

L'auteur expose l'importance de l'artériosclérose pour la vieillesse, citant l'hypothèse de Metchnikoff, selon lequel les fermentations qui ont lieu dans le gros intestin jouent un rôle important dans l'apparition de l'artériosclérose.

C'est encore Metchnikoff qui attribue un rôle important à la phagocytose, dans l'installation de la vieillesse.

Réveillé, Paris et Hamelin considèrent la vieillesse comme un état produit par un trouble d'hématose (d'après le dernier de ces auteurs, par accentuation de la rigidité de la cage thoracique), hypothèse qu'on ne saurait soutenir.

Le rôle des oxydations cellulaires dans le processus de vieillissement est sans conteste, très important.

Horsley est le premier qui ait attiré l'attention sur la similitude de certains symptômes de l'hypothyroïdisme avec les symptômes de la

vieillesse. Les glandes sexuelles jouent également un rôle important dans le vieillissement, bien que les sujets châtrés vieillissent moins.

L'auteur attire l'attention sur le fait que la notion de durée de la vie ne se superpose pas à celle de quantité de vie. En ce qui concerne la vie végétative, celui qui assimile le plus dans le même laps de temps, vit plus, au point de vue quantitatif. La même chose est valable pour la vie psychique, car les sujets dont l'activité psychique est intense, vivent quantitativement plus, dans le même intervalle de temps.

La fonction des surrénales est souvent exagérée chez les vieillards. L'auteur considère comme valable l'objection de Marinesco, selon lequel les altérations des glandes ne sont pas la cause, mais l'un des effets de la vieillesse.

La vieillesse est, en premier lieu, le conséquence de certains facteurs endogènes. L'auteur fait un examen critique de la conception de Weissmann sur l'hérédité et l'évolution des êtres vivants.

Il examine, dans le même esprit, la conception de Hertwig sur le rôle du rapport nucléo-plasmatique dans le vieillissement, ainsi que la conception de Loeb, d'après lequel ce processus se produirait par suite de la consommation de certaines substances de l'organisme, analogues aux anticorps, etc.

Une ample analyse est consacrée à l'hypothèse colloïdale de la vieillesse, selon laquelle une agglomération de mycéliums se produirait dans l'organisme, analogue à celle que subit une solution colloïdale conservée dans un flacon fermé, ce qui implique par conséquent un processus irréversible, dirigé par une loi immuable.

L'auteur repousse cette hypothèse, qui repose sur une analogie apparente, sans tenir compte de la complexité des échanges qui ont lieu dans la matière vivante.

Il analyse également la théorie de Montgomery, qui soutient que la mort par vieillesse est en rapport avec l'accumulation des produits d'excrétion dans les cellules, ainsi que la théorie de Friedenthal, qui cherche à établir un rapport entre le développement relatif du cerveau et la durée de la vie.

Traitement

Si l'on considère la vieillesse comme une dystrophie générale, on peut concevoir un traitement préventif et un traitement curatif de la vieillesse. Il faut suivre, au point de vue préventif, les modifications que l'âge impose à l'organisme. Un régime alimentaire modéré, la vie au grand air, la stimulation des combustions complètes et de l'élimination des produits de désassimilation, le soin d'éviter les températures excessives, la climatothérapie peuvent retarder la vieillesse. Le traitement curatif consisterait en une vie calme, associée au respect de l'hygiène du logis et à un régime lacto-végétarien, avec des cures de jeûne absolu. Parmi les médicaments, les cardiotoniques, les diurétiques, les purgatifs, les sudorifiques jouent un certain rôle.

On cite les résultats expérimentaux favorables obtenus par la ligature du cordon spermatique et les transplantations de glandes sexuelles (Voronoff), qui ont déterminé l'augmentation du métabolisme basal, la baisse de la tension artérielle et de la cholestérolémie, l'augmentation de la force musculaire, la reprise des fonctions génésiques.

Chez la femme, le traitement ovarien et les transplantations d'ovaire produisent des phénomènes analogues et sont indiqués en pratique.

Le traitement thyroïdien produit souvent un réel rajeunissement : fait augmenter le métabolisme, fait diminuer la cholestérolémie et la lipémie, stimule le diurèse et le péristaltisme intestinal et augmente l'hydratation des organes.

L'opothérapie thymique est également indiquée, car elle stimule l'assimilation, empêche l'atrophie des glandes sexuelles et assure un apport de nucléines.

L'hormone de croissance est indiquée chez les vieillards cachectiques, dont l'assimilation est réduite. L'hormone rétrohypophysaire est indiquée chez les adynamiques, chez lesquels l'hypertension artérielle ou oligurie sont absentes.

L'insuline administrée simultanément avec des glucides augmente l'assimilation et l'hydratation des tissus.

Le traitement cortico-surrénal peut être quelque fois indiqué dans la cachexie sénile, augmentant l'hydratation et la solubilité des protéines, mais il peut augmenter la cholestérolémie.

Le traitement hépatique semble indiqué.

Les amino-acides, tels la lysine, le tryptophane, la cystine, le glycocolle sont également indiqués. Il est recomandable que l'opothérapie soit pluriglandulaire.

On associe les vitamines A, C et D.

La physiothérapie sous forme d'héliothérapie ou d'ondes ultra-courtes semble indiquée.

Une psychothérapie revêtant la forme d'une vie calme, dans un milieu optimiste, ne peut être négligée.

BIBLIOGRAFIE

1. Doflein, *Das Problem des Todes und der Unstenblichkeit,* Jena, 1919.
2. Korschelt u. Lebensdauer, *Altern und Tod,* Jena, 1922.
3. Léri, *Le cerveau sénile,* Paris, 1906.
4. Lipschütz, *Allgemeine Physiologie des Todes,* Braunschweig, 1915.
5. Lorand, *La Vieillesse,* Paris, 1911.
6. Marinescu, *Problema bătrîneţii şi a morţii naturale,* Bucureşti, 1924.
7. Parhon et Cahane, *Sur les effets des greffes testiculaires chez les vieux organismes,* Rev. franç, Endocr., 1924, t. II, nr. 1.
8. Steinach, *Verjungung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse,* Berlin, 1920.
9. Thorek, *The human testes,* Philadelphia — Londra, 1924.
10. Urechia et Danetz, *Quelque considérations sur la maladie d'Alzheimer.* Encéphale, 1904, nr. 6.

CÎTEVA CONSIDERAȚII ASUPRA IMPORTANȚEI FUNCȚIILOR ENDOCRINE ÎN TIMPUL VIEȚII EMBRIONARE ȘI FETALE ȘI ASUPRA ROLULUI LOR ÎN ORGANOGENEZĂ *

Toată lumea recunoaște azi marea importanță a secrețiilor interne în fenomenele vieții normale și rolul tulburărilor acelorași secreții în procesele patologice.

Dar, dacă importanța funcțiilor endocrine este mare la adult, ea este mai considerabilă încă, în timpul epocii dezvoltării. Pentru a ne convinge, este de ajuns să amintim idioția mixedematoasă cu oprirea dezvoltării fizice și psihice care o caracterizează. Rolul glandelor cu secreție internă nu se poate mărgini la dezvoltarea copiilor și la coordonarea funcțiilor organismului adult, și este logic să admitem că ele trebuie să aibă un mare rol în dezvoltarea noii ființe în timpul vieții fetale și embrionare.

Am insistat mai demult în tratatul pe care l-am consacrat, împreună cu Goldștein (1), problemei secrețiilor interne, în totalul ei, asupra importanței pe care funcțiile endocrine o pot avea în timpul vieții intrauterine.

Anumite simptome ale aplaziei tiroidiene reprezintă o oprire a dezvoltării la o epocă a vieții fetale, și merită numele de fetalism, pe care noi i l-am dat în lucrarea amintită.

Într-o mulțime de distrofii congenitale, ca: displazia periostală, dizostoza cleidocraniană și acondroplazia, ne putem gîndi la o patogenie disendocrină.

Există însă o altă latură a problemii, și asupra ei vreau să atrag anume atenția în această lucrare, deoarece ea mi se pare a avea o importanță biologică de primul ordin. Vreau să vorbesc despre rolul pe care glandele endocrine îl joacă în organogeneză și, poate de asemenea în histogeneză.

Rolul secrețiilor interne în dezvoltarea organelor este sigur și bine demonstrat în ce privește perioada vieții extrauterine.

---

* Publicat în Presse médicale, 1913, nr. 80, p. 1.

Acest adevăr stabilit devine extrem de probabil, că acțiunea și rolul lor ar trebui cercetate și în timpul vieții intrauterine și, în general, în timpul vieții embrionare sau fetale.

În ce privește rolul glandelor endocrine, în formarea și dezvoltarea organelor vieții extrauterine, putem cita tulburările dentiției în mixedemul congenital sau în raport cu alterările experimentale ale paratiroidelor (E r d h e i m).

Putem cita de asemenea anumite organe în relație cu caracterele sexuale secundare, coarnele cerbului de pildă, care lipsesc la femelă sau la animalul castrat, în dezvoltarea cărora se pare că nu s-ar putea pune la îndoială acțiunea glandei diastematice. În aceeași ordine de idei, se poate cita dezvoltarea părului feții la bărbat în epoca puberală, dezvoltare în care, după cum am susținut într-o lucrare anterioară (2) lipoizii glandei diastematetice par a avea un rol foarte important.

Dar mai ales mamela este aceea care ne oferă exemplul cel mai demonstrativ. Ea lipsește, sau nu se găsește decît în stare rudimentară la bărbatul normal și la copiii ambelor sexe. Ea apare la femeie (și la femelele mamiferelor) la epoca pubertății, formarea ei fiind strict condiționată de secreția internă a ovarelor. Castrarea împiedică formarea mamelei, care se dezvoltă însă normal atunci cînd ablația ovarelor este compensată printr-o grefă ovariană bine reușită. Faptul constituie un exemplu cum nu se poate mai demonstrativ, în privința rolului glandelor endocrine în organogeneză.

Se mai pot cita și alte exemple. Ovarele intervin în dezvoltarea uterului și, după H e r t o g h e (3), tiroida are de asemenea un rol în aceasta. Tiroida intervine în evoluția glandelor genitale (testicule, ovare) și se știe că pubertatea este absentă la bolnavii cu aplazie tiroidiană netratată, oricare ar fi vîrsta lor.

În lucrarea menționată am atras atenția asupra rolului lipoizilor glandelor genitale în apariția caracterelor sexuale secundare. Cercetările ulterioare au arătat justețea acestei păreri. I s c o v e s c u (4) a observat că injecțiile unui lipoid ovarian solubil în eter determină hipertrofia uterului; P a r h o n și colaboratorii au arătat partea care revine lipoizilor testiculului în formarea țesutului erectil (5).

Rolul glandelor endocrine în formarea și dezvoltarea organelor în timpul vieții extrauterine este bine dovedit, astfel că nu voi mai insista asupra lui.

Acțiunea secrețiilor interne se desfășoară probabil și în timpul vieții fetale sau embrionare. Deoarece, este de presupus că natura nu întrebuințează procedee fundamentale diferite în timpul acestor două perioade de dezvoltare, și avem dreptul să gîndim că în timpul vieții intrauterine și, în mod general, în timpul vieții fetale și embrionare, epocă principală a formării glandelor, glandele endocrine intervin în mod activ.

Constatăm însă, că numai atenția cîtorva cercetători a fost atrasă în această direcție.

Scopul prezentei lucrări este tocmai acela de a fixa atenția endocrinologilor asupra acestei laturi a problemei care nouă ni se pare din cele mai interesante.

Metodele ce vor îngădui să studiem problema formulată acum de noi nu sînt numeroase.

În această materie experimentarea este deosebit de grea. Totuși, ea va putea fi încercată poate pe embrion de pește, de broască etc.

O altă cale ar fi aceea de a studia cazurile teratologice și de a stabili dacă nu există vreo relație între absența unui organ și dezvoltarea altora.

Deși nu posedăm multe documente în această direcție, există cel puțin un fapt important și bine stabilit, care pare a pleda pentru ideea exprimată.

Ne referim la coexistența anencefaliei cu aplazia glandelor suprarenale.

Această coexistență, observată de mine și de alți autori (Magnus și Znadar, Ilberg, Bender și Léri, Ruju), a fost explicată în mod diferit.

Printre ipotezele ce ar putea explica această malformație este locul de a cita pe aceea emisă de mine, acum trei ani, și anume, că aplazia suprarenalelor, consecutivă anencefaliei, ar fi rezultatul absenței unui hormon pe care celulele cerebrale l-ar emite în timpul epocii de formare a creierului (6).

Studiul succesiunii dezvoltării organelor, alături de acel al teratologiei, ar putea să dea de asemenea multe informații pentru soluționarea problemei ridicată aici.

Astfel, pentru formarea unui organ sau țesut, anumite condiții sînt necesare, condiții care constituie determinismul acestei formări.

Însă prezența unui organ sau a unui țesut deja dezvoltat poate face parte din aceste condiții și din acest determinism.

În respectiva ordine de idei, ne-am putea gîndi, de pildă că ficatul, care se dezvoltă puțin înaintea pancreasului (Testut), ar fi necesar pentru dezvoltarea acestuia din urmă, cu atît mai mult, cu cît în viața extrauterină există un antagonism funcțional între aceste organe.

Un asemenea antagonism există și între ovar și mamelă (exagerarea secreției lactate după castrare), precum și între ovar și tiroidă. Totuși tiroida intervine în dezvoltarea ovarelor care rămîn infantile în cazurile de aplazie tiroidiană.

Este posibil ca exemplele citate să fie cazuri particulare ale unei legi generale. Astfel anumite glande, sau anumite celule ar putea emite hormoni plastici sau formativi pentru organele care mai tîrziu vor avea funcții antagoniste. Și aceasta cu atît mai mult, cu cît în timpul perioadei de formare, funcția este absentă, iar la stabilirea ei dezvoltarea organului suferă o oprire sau cel puțin o încetinire. Exemplul mamelei este tipic și din acest punct de vedere (Holban).

Hormonii tubului digestiv embrionar ar putea de asemenea să intervină în formarea glandelor sale anexe.

În sfîrșit, o altă metodă, care ar putea da anumite rezultate, ar fi aceea a culturilor *in vitro*, în plasmă, căreia i s-ar adăuga extractele de organe sau de țesuturi embrionare.

★

Ne oprim aici cu considerațiile noastre. Ni s-a părut că ele merită să fie publicate, întrucît ar putea, să contribuie la orientarea pe o nouă cale a studiilor de histo- și organogeneză și să deschidă unele perspective în această problemă, care pentru cei ce se interesează de studiul troficității, sînt cel puțin tot atît de importante ca și procesele degenerative ale organelor și țesuturilor.

О ЗНАЧЕНИИ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИИ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОЙ ЖИЗНИ И ИХ РОЛИ В ОРГАНООБРАЗОВАНИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В этой работе автор обращает внимание эндокринологов на роль внутренней секреции желез в жизни зародыша и плода.

Указывается, что иногда анэнцефалия сопровождается отсутствием надпочечников, что определенный орган, развившийся первым, может влиять на развитие другого органа (например, печень и поджелудочная железа) посредством внутрениих секреций.

Выдвигается гипотеза существования пластических или образующих гормонов.

Для исследования можно прибегнуть и к методу культур in vitro на зародышевых экстрактах.

CONSIDÉRATIONS SUR L'IMPORTANCE DES FONCTIONS ENDOCRINES PENDANT LA VIE EMBRYONNAIRE ET FŒTALE ET LEUR RÔLE DANS L'ORGANOGÉNÈSE

RÉSUMÉ

L'auteur cherche, dans ce travail, à fixer l'attention des endocrinologistes sur le rôle des glandes à sécrétion interne dans la vie embryonnaire et fœtale.

Il montre que l'anencéphalie coexiste parfois avec l'absence des surrénales et qu'un organe apparu le premier pourrait influencer l'apparition et le développement d'un autre (par exemple, le foie et le pancréas) par la voie des sécrétions internes.

Il émet l'hypothèse de l'existence d'hormones plastiques ou formatrices.

Une méthode d'étude qu'on peut également employer est la méthode des cultures *in vitro* sur des extraits embryonnaires.

BIBLIOGRAFIE

1. Parhon et Goldstein, *Les sécrétions internes,* Paris, 1900, p. 449.
2. Parhon, Dumitresco et Nissipesco, *Note sur les lipoïdes des ovaires,* C. R. Soc. Biol., 1909, p. 650.
3. Hertoghe, *De l'hypothyroïdie bénigne chronique,* Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière (Paris), 1899.
4. Iscovesco, *Le lipoïde utéro-stimultant de l'ovaire* C. R. Soc. Biol., iunie, 1912, p. 109.
5. Parhon, Dumitresco et Dan, *Sur les lipoïdes des glandes génitales*. Rev. ştiinţ. med., 1912, nr. 11.
6. Parhon, *Cercetări asupra glandelor cu secreţie internă în raportul lor cu patologia mintală,* Bucureşti, 1910, p. 310.

II. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA GLANDEI TIROIDE

PATOLOGIA, FIZIOLOGIA ȘI BIOLOGIA GENERALĂ A GLANDEI TIROIDE *

Îmi propun să studiez în această comunicare, patologia, fiziologia generală și biologia glandei tiroide.

Voi începe cu patologia deoarece cunoașterea ei a precedat din punct de vedere istoric pe aceea a aspectelor normale, elucidînd fiziologia acestui organ.

Cunoaștem bine existența unui sindrom de atiroidie realizat clinic prin aplazia tiroidei și experimental prin ablația acestei glande.

Cunoaștem de asemenea un sindrom de hipotiroidie și în ciuda rezervelor pe care unii din autori le fac, ne pare dovedit că există în unele cazuri o distiroidie în sensul unei vicieri a funcției tiroidiene. Există oare și un sindrom de hipertiroidie? Aceasta este o problemă foarte discutată, care a fost ridicată de Moebius referindu-se la sindromul lui Basedow.

Acest autor admite o hipertiroidie cu viciere funcțională, alții ca Falta, admit numai o hipertiroidie.

Argumente destul de numeroase vorbesc pentru existența unei exagerări funcționale a tiroidei în sindromul lui Basedow. Le vom reaminti pe scurt.

În primul rînd simptomele mixedemului și ale sindromului Basedow sînt opuse. Pe de altă parte, majoritatea simptomelor basedowiene au putut fi observate în urma hipertiroidizării experimentale sau terapeutice.

Cităm exoftalmia (Notthalft, Stegmann, Hoenicke), lărgirea despicăturii palpebrale (Stegmann Hoenicke), tahicardia tremurăturile, nervozitatea, valurile de căldură, palpitațiile, diareea, creșterea metabolismului bazal, slăbirea, hiperglicemia, transpirațiile abundente, tendința la hemoragie etc.

Tratamentul chirurgical prin tiroidectomie vorbește de asemenea pentru existența unui hipertiroidism în sindromul lui Basedow sau în gușa basedowifiată, pe care autorii americani o desemnează sub numele de gușă toxică.

---

* Comunicare prezentată la al V-lea congres al societății romîne de endocrinologie, sept. 1926. Publicată în Bull. mém. Soc. roum. neurol., psychiatr., psyhol. endocr., 1926, an. III, nr. 4.

În același sens pledează acțiunea sîngelui animalelor tiroidectomizate în sindromul Graves (cu toate că s-au făcut rezerve asupra eficacității reale ale acestui tratament).

Pe de altă parte, cazurile de sindrom basedowian apărute în urma castrației sau a menopauzei, pot fi evocate aici. De asemenea, glanda tiroidă este mărită de volum, bogat vascularizată, suculentă, cu celule înalte în stare de hiperplazie, amintind pe aceea a micilor fragmente, pe cale de regenerare, după ablațiile întinse de corp tiroid, practicate în scop experimental sau terapeutic.

Cu toate acestea s-au ridicat obiecții împotriva teoriei hipertiroidiene a sindromului despre care vorbim. Astfel s-a obiectat că exoftalmia nu se produce în general în urma hipertiroidizării, în apariția acesteia constituția individuală avînd un rol important.

S-a mai arătat că, în unele cazuri mixedemul și sindromul Basedow coexistă la același bolnav, însă pentru unele din cazurile publicate, se poate constata că mixedemul a precedat sau a urmat, sindromul Graves. Aceste cazuri nu trebuie deci luate în considerație.

Cît privește existența acelor cazuri în care simptomele mixedematoase și basedowiene coexistă realmente, este locul să se facă rezervele cele mai serioase, deoarece este evident că un bolnav nu poate fi în același timp tahicardiac și bradicardiac, să aibă schimburi nutritive exagerate și scăzute etc.

S-a obiectat de asemenea că structura tiroidei normale diferă de a tiroidei basedowiene, dar aceasta din urmă, se aseamănă pînă la identitate cu aceea a micilor fragmente rămase pe loc în urma ablațiilor întinse ale tiroidei, fragmente care împiedică apariția sau fac să retrocedeze simptomele insuficienței tiroidiene.

Pe de altă parte, structura tiroidei normale este aceea a unui organ în stare de repaus relativ, ai cărei produși de secreție sînt în cea mai mare parte depozitați, după părerea lui Breitner și pe care o admitem și noi.

Este puțin probabil, ca substanța coloidă densă pe care o observăm în folicul, să treacă ca atare în sînge.

Faptul că substanța coloidă a tiroidelor basedowiene (ca și aceea a glandelor în stare de regenerare) este mai fluidă, ne pare să pledeze mai de grabă pentru, decît împotriva teoriei hipertiroidizării.

Modificări hiperplazice ale glandei tiroide au putut fi observate de asemenea după ablația timusului, în timpul sarcinii, la copii și în perioada pubertății. Aceleași fenomene s-au constatat și la mormolocii născuți din ouă supramature.

S-a obiectat de asemenea că sîngele basedowienilor nu grăbește metamorfoza așa cum se observă la mormolocii tratați cu glandă tiroidă normală.

Dar, este de înțeles că o cantitate oarecare de secreție tiroidiană, incapabilă de a determina metamorfoza mormolocilor, poate declanșa apariția simptomelor basedowiene; pe de altă parte, se poate presupune, că această secreție se fixează asupra celulelor organismului, mai ales asupra sistemului nervos, pe măsură ce ea pătrunde în sînge.

Scharpy Schaffer a constatat că serul bosedowienilor produce modificări în funcţia fragmentelor intestinului de pisică, acţiune ce nu se observă sub influenţa tiroxinei. Aceasta nu demonstrează însă absenţa acestei substanţe în serul celor atinşi de boala Graves.

Dar, Gley şi Cleret insistă asupra faptului că în timp ce extractul tiroidian determină o scădere rapidă şi de scurtă durată a tensiunii arteriale fără ridicare prealabilă, acest din urmă fenomen se produce constant prin injectarea serului activ al basedowienilor. Patta l-a observat, de asemenea prin extract tiroidian.

Gley şi Cleret nu cred că diversitatea dozelor poate explica aceste diferenţe deoarece scăderile presiunii arteriale aproape identice, se produc sub influenţa unei doze de 3—7 ml de ser pe kg/corp, sau în urma unei injecţii cu 0,05—0,10 extract uscat de tiroidă normală pe kg/corp (corespunzînd unei doze de 4—5 ori mai mare de glandă proaspătă).

După calculele lor ar trebui admis că în cantitatea de ser activ, cu efect fiziologic corespunzător, există o cantitate de secreţie tiroidiană corespunzînd la 50—75 g de tiroidă proaspătă, adică cel puţin o dată şi jumătate greutatea totală a unei glande normale.

Există pe de altă parte diferenţe calitative. Într-adevăr aceşti autori au observat tahicardie şi diminuarea amplitudinii contracţiei cardiace, fenomene care se explică printr-o acţiune asupra miocardului. Aceste modificări nu s-ar putea explica prin creşterea excitabilităţii centrilor acceleratori ai inimii, care este inconstantă, iar în cazurile în care există, nu este suficient de marcată. Ei au constatat adeseori o scădere a excitabilităţii nervilor moderatori ai inimii, care nu se observă nici după administrarea de extract tiroidian nici după iodotirină. Din contră, Cyon a observat o creştere a excitabilităţii vagale şi restabilirea acţiunii sale moderatoare, în prealabil suprimată prin injectarea de atropină. Se poate remarca, referindu-ne la aceste rezultate, că din punct de vedere cantitativ trebuie să se ţină seama de faptul că volumul şi greutatea tiroidei basedowiene poate fi dublul şi triplul greutăţii glandei normale şi că, funcţionînd în mod mai activ, cantitatea de produşi pe care o secretă, cantitate pe care noi o ignorăm complet, poate depăşi cu mult normalul. Pe de altă parte, trebuie să ţinem seama că serul indivizilor supuşi, timp îndelungat acţiunii unui exces de secreţie tiroidiană, poate susţine substanţe capabile de a perturba rezultatele. Trebuie să ne întrebăm pînă la ce punct este permis să comparăm rezultatele obţinute cu un extract glandular şi cu un lichid mult mai complex, cum este serul sanguin.

Pentru a avea fenomene comparabile ar fi interesant, după părerea mea să se compare efectele serului basedowienilor cu acel al serului animalelor hipertiroidizate o perioadă de timp.

Gley remarcă că extractele de tiroidă basedowiană pot duce la o scădere a excitabilităţii vagale, fapt ce nu se observă niciodată în urma injecţiei unui extract de glandă normală. Cu acesta din urmă Cyon a arătat că se obţine contrariul. Extractele de tiroidă basedowiană determină, pe de altă parte, scăderea forţei de contracţie sistolică şi tulburări respiratorii.

Pässler, injectînd în venele cîinilor sau a iepurilor extract de tiroidă basedowiană, n-a putut să observe o creștere a frecvenței pulsațiilor. El conchide că toxina basedowiană, dacă există, nu ar fi un produs direct al glandei.

Se poate remarca, referindu-ne la observația lui Gley, că în tiroida basedowiană raporturile între conținutul foliculilor și cantitatea de substanță celulară sînt mai degrabă inversate, față de tiroida normală, că faptul asupra căruia insistă nu ne pare să dovedească diferența dintre produsele de secreție. Cît despre obiecția lui Pässler trebuie să amintim că nici cu tiroidă normală nu se observă constant o tahicardie, atunci cînd se practică o singură injecție intravenoasă. Cahn a găsit că tiroida basedowiană exercită o acțiune mai puțin marcată decît cea normală asupra dezvoltării mormolocilor de broască în timp ce Walter constată, la rîndul său, că adiministrarea de tiroidă normală poate stimula regenerarea nervilor secționați, oprită prin tiroidectomia prealabilă, pe cînd acest fenomen nu are loc cu tiroida basedowiană.

Se poate răspunde că tiroida basedowiană revarsă în sînge totalitatea produșilor săi de secreție în timp ce tiroida normală depozitează o bună parte.

Pe de altă parte, chiar influența tiroidectomiei asupra regenerării nervilor periferici, stabilită prin cercetările lui Marinescu și Minea și prin acelea ale lui Walter, a cărei existență ne pare foarte verosimilă chiar *a priori,* nu este un fapt incontestabil deoarece a fost negată de Zalla și Califano. În orice caz, în aceste cercetări nu trebuie uitată posibilitatea existenței țesutului tiroidian accesoriu care poate explica prezența fenomenelor regenerative în unele cazuri, în timp ce absența completă a unui astfel de țesut ar putea să explice absența regenerării după tiroidectomie, în alte cazuri. Marinescu și Papazolu s-au ridicat de asemenea împotriva teoriei hipertiroidismului.

Vom remarca că tiroida basedowiană este foarte bogată în celule, pe cînd în cea normală, coloidul este mai abundent. Pe de altă parte, prezența unor substanțe într-un extract de organ nu înseamnă, după Gley, că acestea se găsesc realmente printre produșii de secreție. Oricum ar fi ne pare interesant să comparăm acțiunea extractelor de tiroidă basedowiană cu a celor de tiroidă hiperplazică (nodulii de regenerare ce apar în țesutul tiroidian rămas după tiroidectomie subtotală).

Pe de altă parte, unele fenomene ar putea să apară dacă o glandă varsă în sînge o cantitate exagerată de produși de secreție și să nu apară dacă secreția este cantitativ normală.

Hormonii nu determină formarea de anticorpi cel puțin în accepțiunea strictă a cuvîntului.

În ceea ce privește reacția lui Abderhalden ea ne pare a fi în raport mai degrabă cu pătrunderea în sînge a produșilor rezultați din liza celulară decît cu o veritabilă secreție.

Or, acești produși par într-adevăr că se produc în cantitate superioară normalei în sindromul Basedow, dar nu se poate afirma că au un rol patogenic în acest sindrom. Este adevărat că nici contrariul nu este demonstrat.

În ultimul timp, unii autori au examinat critic teoria hipertiroidizării şi chiar existenţa unei hipofuncţii tiroidiene. Vom cita aici pe Porak ca și pe Lucien, Parisot și Richard. Ultimii trei autori amintesc, ca şi Gley, că dacă se extirpă tiroida lăsîndu-se pe loc numai o mică parte, aceasta sau chiar fragmentele de glandă grefate, sînt suficiente pentru a asigura o funcţie normală. Hipertiroidia ar presupune suprimarea mecanismului de distrugere al principiului activ tiroidian. Acest mecanism ar exista în mod normal concurînd la reglarea concentraţiei sanguine a secreţiei tiroidiene. Aceste două argumente ar fi suficiente, pentru autorii francezi citaţi, spre a tranşa problema.

Dar printr-o coincidenţă impresionantă structura micilor porţiuni tiroidiene rămase pe loc, seamănă pînă la identitate, cu cea a tiroidelor basedowiene. Cît despre mecanismul de reglare noi trebuie să fim încă rezervaţi, deoarece toată patologia este o neîncetată demonstrare a falimentului mecanismelor reglatoare sau compensatoare.

După cum s-a afirmat, Lucien, Parisot și Richard se ridică împotriva separării nete ce a încercat să fie stabilită între mixedem și boala Basedow, ceea ce ei consideră de nesusţinut din punct de vedere clinic, experimental și terapeutic.

Din punct de vedere clinic ei citează cazurile care demonstrează înrudirea mixedemului cu guşa exoftalmică. Este elocventă observaţia lui Klezinski în care o guşată a născut un fiu cretin mixedematos și două fete basedowiene, sau cele ale lui Ugen, în care o mamă basedowiană a dat naştere unui copil mixedematos.

Ei citează de asemenea în sprijinul părerii lor, tulburările schimburilor foarte importante din mixedem ca și din sindromul lui Basedow. Richard și Herman au observat că o injecţie unică a unei doze puternice de extract tiroidian readuce mixedematosul aproape de normal dar exercită o acţiune favorabilă și asupra basedowianului (presupus hipersecretor).

Este acesta, spun autorii, și pe bună dreptate după noi, un argument evident împotriva teoriei care pune la originea bolii lui Basedow, o hipersecreţie tiroidiană.

Într-adevăr, obiecţia care rezultă din acţiunea favorabilă a tratamentului tiroidian în unele cazuri de sindrom Basedow ne pare cea mai importantă, căci este logic să credem că dacă acesta reprezintă o stare de hipertiroidizare, tratamentul tiroidian n-ar putea decît să mărească gradul hipertiroidismului și în consecinţă să exagereze simptomele basedowiene.

Acest fapt a fost însă verificat pe un număr suficient de cazuri pentru a putea să fie generalizat.

Astăzi, însă cei mai mulţi dintre autori consideră tratamentul tiroidian contraindicat la basedowieni căci este susceptibil de a agrava simptomele. Obiecţia mai sus citată nu ar fi valabilă deci decît pentru un număr restrîns de cazuri.

S-a susţinut de asemenea că tratamentul tiroidian împiedică, de exemplu, hiperfuncţia tiroidiană a sarcinii și dezvoltarea grefelor tiroidiene.

În sfîrşit, Schlessinger a susţinut că tratamentul tiroidian dă rezultate bune în fenomenele de hiperplazie cu hipersecreţie tiroidiană la

copii, care după Brook, reprezintă un hipertiroidism fiziologic. S-a pretins chiar că tiroxina în doze mici scade schimburile nutritive.

În ansamblu relații funcționale, încă greu de precizat, ar putea, se pare, să explice lipsa, scăderea sau excesul de activitate al unei glande, dacă produsul său de secreție este introdus în organism pe o altă cale.

Vom reaminti aici că tiroida animalelor hipertiroidizate conține mult coloid, dar că celulele au aparența de repaus funcțional. Cazurile descrise de Klezinski și Ugen nu ne par a vorbi în nici un fel împotriva teoriei care pretinde că mixedemul ar fi datorit lipsei secreției tiroidiene și sindromul Basedow excesului acesteia.

Cît despre faptul că alte tulburări (cutanate, ale sîngelui, ale sistemului pilos etc.) pot fi mai mult sau mai puțin asemănătoare în ambele sindroame, nu ne pare a avea vreo importanță căci, după părerea noastră, pentru secrețiile glandulare, ca și pentru orice fenomen biologic, este locul să se țină cont de un optimum cantitativ, deasupra și dedesubtul căruia se pot observa simptome mai mult sau mai puțin asemănătoare.

Pentru a ne rezuma ideile, vom spune că nici unul din argumentele aduse pînă în prezent nu ne par a avea o valoare absolută, pentru a infirma teoria hipertiroidiană a sindromului Basedow și încă mai puțin pe cea hipertiroidiană a mixedemului.

Unele obiecții merită a fi reținute pentru a da loc la reflexii și la noi cercetări.

Pe de altă parte, trebuie să recunoaștem că nu s-a dovedit în mod absolut că secreția tiroidiană în sindromul Basedow, a cărei producție în exces ne pare greu de contestat, nu este modificată și calitativ.

Cunoștințele noastre asupra concentrației sanguine a produsului de secreție tiroidiană sînt pînă în prezent prea imprecise pentru a putea trage concluzii absolute.



O altă problemă importantă privind patologia generală a glandei tiroide, a fost ridicată de L. Lévi și H. Rotschild. După acești autori, la unii indivizi, tiroida nu funcționează în mod suficient de uniform, ci din contră cu mari oscilații în plus sau în minus. Faptul pare că ar corespunde adevărului. Pe de altă parte, diferitele funcții tiroidiene ar putea să se prezinte disociate, una exagerată, alta normală sau în hipofuncție.

S-ar putea observa concomitent la același individ, exagerarea și scăderea aceleiași funcții tiroidiene. De exemplu, o bolnavă poate fi incomodată de valuri de căldură avînd în același timp extremitățile reci sau să prezinte sprîncene rare în treimea lor externă și imbricate în partea internă. Este evident că, pentru a explica această ultimă categorie de fapte, nu am putea să admitem numai ipoteza unei instabilități tiroidiene. Glanda varsă în același timp o cantitate uniformă de secreție în sînge. Această cantitate poate fi normală, insuficientă sau exagerată.

Astfel, trebuie să recurgem la o altă explicație și să admitem că datorită unor variații locale, sau din pricina modificărilor ce se produc

prin intermediul centrilor nervoși, o regiune este mai sensibilă și alta mai puțin sensibilă, la acțiunea secreției glandei tiroide (putem judeca în același fel și pentru celelalte glande).

L. Lévi este de aceeași părere; într-o scrisoare pe care mi-a adresat-o asupra acestei probleme el spune: „În rezumat, dacă tiroida nu poate, în același timp în sensul strict al cuvîntului, să funcționeze și în plus și în minus, oscilațiile funcționării sale, se pot exprima pentru clinician prin simptome simultane de hipo- și hipertiroidie, care pun în relief tendința oscilatorie cu puseuri paroxistice ușor de realizat, pe care mi-am fondat toată teoria dozelor în terapeutica tiroidiană.

Tulburările morfologice ale sprîncenelor, deși nu se produc în același timp, coexistă totuși și exprimă, simultan, dezechilibrul funcțional în plus și în minus. O formulă mai exactă ar fi instabilitatea tiroidiană cu expresie homocronă și homopragică cu paroxisme de hipertiroidie reacțională".

Cînd „instabilitatea tiroidiană" se produce prin diminuarea unei funcții și exagerarea alteia, ne putem întreba dacă nu este vorba de o disociație a funcțiilor tiroidiene, ceea ce ridică implicit problema multiplicității produșilor de secreție tiroidiană.

Această problemă nu este încă rezolvată și ar trebui să fim bine fixați asupra simptomelor de hipo- și hiperfuncție, ce se pot întîlni în același timp, la același bolnav. Instabilitatea în timp este mai ușor de înțeles și nu vom insista aici asupra acestei probleme.

Patologia tiroidei nu se limitează numai la capitolele mixedemului, sindromului Basedow sau a instabilității tiroidiene. Un mare număr din afecțiunile nervoase (migrenă, astm, psihoze afective), cutanate, urticarie, prurit, eczemă, psoriazis, sclerodermie etc.), osoase (osteomalacie, rahitism), articulare (reumatism cronic), dischinezii biliare etc. afectează raporturi mai mult sau mai puțin strînse cu tulburările funcțiilor tiroidiene a căror natură este, în mare parte, încă obscură.

Îmi este imposibil aici de a intra în discuția acestor legături. Trebuie însă să spun că în afecțiunile exogene trebuie cercetată funcția tiroidei pentru a determina rolul acesteia în determinismul și tratamentul bolii.

Astfel s-a demonstrat, că sifilisul evoluează mai grav la iepurii etiroidați decît la cei normali și pe de altă parte, că aceste animale operate suportă intoxicația mercurială sau arsenicală mai greu decît martorul.

Volberg și Buscaïno au susținut rolul glandei tiroide în evoluția variabilă a paraliziei generale și Spengler, Florian, Buscaïno, Wagner von Jaureg au susținut necesitatea asocierii tratamentului tiroidian celui specific la unii sifilitici.

Ceea ce am spus despre sifilis se poate aplica la cele mai multe din bolile exogene: toxice, infecțioase etc.

Ceea ce știm din cercetările experimentale, ca și din patologia tiroidei, ne permite să cunoaștem, în oarecare măsură, fiziologia acestui organ. Putem afirma că intervine în fenomenele de embriogeneză sau cel puțin, în ontogeneză.

Se pare că tiroida este necesară formării unor țesuturi cum ar fi de exemplu, țesutul osos.

Intervine de asemenea în diferențierea organismelor (metamorfoză).

Pe de altă parte, activează oxidațiile, dezasimilația în general, dar și creșterea, cu alte cuvinte asimilația. Intervine de asemenea în metabolismul hidric al organismului. Tiroida exercită o acțiune diuretică acționînd concomitent asupra conținutului în apă a celulelor diferitelor organe. Acest ultim fapt reiese cel puțin din cercetările pe care le-am făcut cu M. Cahane și V. Mîrza. Stimulează funcționarea unor organe și inhibă altele. Mărește apetitul, dezvoltă sistemul pilos, activează funcția nervoasă etc.

Lévi și Rotschild au vorbit de o funcție oregogenă, de o funcție trihogenă etc. a tiroidei. S-a descris și o funcție metilizantă a glandei tiroide.

O problemă importantă care se ridică, cu privire la funcțiile tiroidiene, este aceea de a ști dacă există mai mulți produși de secreție cu funcție determinată sau dacă nu există decît un singur produs (tiroxina).

Armand Gautier a găsit arsenic în tiroidă. S-au găsit de asemenea substanțe lipoidice, dar noi nu știm dacă acestea sînt secretate de glanda tiroidă sau dacă joacă numai un rol în economia intracelulară a organului.

Se poate în orice caz concepe posibilitatea ca diferitele acțiuni, ce sînt atribuite tiroidei, să fie numai consecința unei funcții fundamentale, care influențează diferitele sisteme sau aparate ale organismului.

Aici se ridică o altă problemă principală. Cyon a susținut că organele endocrine acționează, în realitate prin intermediul sistemului nervos și a mers pînă acolo încît a propus ca numele lor să fie înlocuit cu acel de glande protectoare ale sistemului nervos.

Că tiroida își exercită acțiunea asupra sistemului nervos, este un fapt pe care nimeni nu-l contestă. Dar oare acesta este singurul mod prin care influențează organismul ?

Tiroida influențează numai unele regiuni ale sistemului nervos cum ar fi simpaticul sau parasimpaticul, acționează asupra acestui sistem în întregime, sau asupra tuturor celulelor organismului ?

Pentru a ști dacă tiroida poate influența celulele în mod direct, în afara sistemului nervos, trebuie să ne adresăm organismelor vegetale, culturilor *in vitro,* sau ființelor unicelulare.

Cîteva experiențe pe care le-am întreprins cu M. Parhon din 1913, par să demonstreze că substanța tiroidiană poate influența germinarea și creșterea grăunțelor vegetale și că, după doza întrebuințată, creșterea poate fi accelerată sau încetinită. Deoarece păstrăm oarecare îndoială asupra exactității concluziilor noastre, am abandonat aceste cercetări, pe care le-am amintit în trecere într-un raport prezentat la Congresul internațional de neurologie și psihiatrie (Gand 1913) privind relațiile glandelor endocrine cu patologia mintală și psihologia.

De atunci, cercetări asemănătoare au fost întreprinse în mod independent de Sylvio Rebello și mai apoi de Budington.

Primul din acești autori demonstrează că preparatele tiroidiene accelerează evoluția, și putem să spunem că iacintele tratate cu tiroidă sînt deja înflorite, în timp ce la martori, nu se observă așa ceva și nici la

plantele a căror bulbi au fost suspuşi acţiunii altor preparate glandulare.

Cercetările lui Budington asupra plantelor *allium* şi *narcisus* concordă în general cu cele ale lui Sylvio Rebello.

Deci, substanţa tiroidiană acţionează în mod indiscutabil asupra celulelor vegetale. Nu ne putem opri de a constata că această substanţă exercită o acţiune asemănătoare de accelerare a evoluţiei şi a diferenţierii, atît asupra vegetalelor cît şi asupra unor animale (mormolocii de broască, axolot).

Este adevărat că accelerarea metamorfozei lipseşte la batracienele perenice sau la insecte (Romeis). Ea a fost însă, observată de Anita Vechi la un crustaceu (*Cyclops*). După cercetările lui William, grefele tiroidiene pot influenţa dezvoltarea embrionului de găină, însă aici participarea sistemului nervos poate fi discutată.

Studiul culturilor de ţesuturi *in vitro* sau cel al acţiunii substanţelor tiroidiene asupra microorganismelor şi protozoarelor duce, de asemenea, la concluzia că tiroida poate influenţa celulele şi altfel decît prin intermediul sistemului nervos.

În ceea ce priveşte culturile de ţesuturi, noi am ridicat această problemă din 1914, dar cum laboratorul nostru nu era suficient de utilat pentru astfel de cercetări, ne-am mulţumit împreună cu Savini, de a studia acţiunea glandei tiroide asupra culturilor microbiene (bacilul Koch, bacteridia cărbunoasă etc.), constatînd o influenţă incontestabilă a tiroidei asupra acestora. Marbé demonstrase deja existenţa unei astfel de acţiuni.

La rîndul său, Novikov a observat că substanţa tiroidiană grăbeşte în mod evident diviziunea *paramoecium*-ului.

Aceste cercetări au fost confirmate de Schumway şi de Cori. Este adevărat că acest din urmă autor a constatat că tiroxina nu are decît o acţiune slabă.

La rîndul lor, Woodruff şi Swingle au observat că substanţa tiroidiană intensifică multiplicarea celulară şi că tiroxina exercită o acţiune contrarie.

Aceste constatări au fost confirmate de Torrey, Beal, Riddle şi Brodie, care consideră că prima acţiune este datorită faptului că substanţa tiroidiană ar acţiona ca aliment. Au constatat de asemenea, că substanţa tiroidiană ca şi tiroxina creşte dezasimilarea acestor infuzorii care devin mai scurţi şi mai subţiri, vacuolele contractile au pulsaţii mai rapide şi canaliculele ce se varsă în aceste vacuole devin mai numeroase, în timp ce vacuolele şi canaliculele endoplasmatice sînt mai puţin numeroase.

Acţiunea substanţelor tiroidiene asupra fiinţelor unicelulare este deci incontestabilă şi se pare că aceasta se poate exercita în mod diferit, după doze şi după cum celula are sau nu la dispoziţie alimentele necesare. Acelaşi lucru, de altfel, este valabil şi pentru fiinţele pluricelulare.

Acţiunea de încetinire, asupra fagocitozei exercitate de serul mixedematoşilor sau al animalelor etiroidate poate fi interpretată tot în favoarea acţiunii directe a secreţiei tiroidiene asupra celulelor. Dar şi aici ne putem gîndi că acţiunea s-ar putea exercita indirect.

Ipoteza unei acțiuni indirecte este exclusă în cazul cercetărilor privind acțiunea produșilor tiroidieni asupra culturilor de țesuturi *in vitro*. Această problemă a fost studiată de Carell și Ebeling și rezolvată în sensul existenței unei acțiuni stimulante.

Ozorio Altneida a demonstrat că substanța tiroidiană poate interveni în procesele de oxidare ale țesutului nervos.

Cercetările lui Rohrer (făcute în laboratorul lui Asher) au confirmat influența tiroidei asupra fenomenelor de oxidare din alte țesuturi.

Substanța tiroidiană poate deci să influențeze celulele țesuturilor cultivate *in vitro*, protozoarele, bacilii, celulele vegetale, precum și acțiunea fermentativă a drojdiei de bere.

Acțiunea directă a tiroidei asupra celulelor este deci în afară de orice îndoială.

Se poate deci pune problema gradului de activitate, sau dacă preferăm a puterii de fixare a substanței tiroidiene, asupra diferitelor tipuri de țesuturi sau celule, fenomen pe care am fi dispuși să-l numim histotiropexie sau citotiropexie.

Se poate trage concluzia că tiroida influențează, pe de o parte, sistemul nervos, pe de altă parte, prin acțiunea sa stimulantă, activitatea aparatului circulator, respirator, digestiv etc. și consecutiv, aceea a țesuturilor, creșterea etc. La această acțiune se adaugă aceea pe care secreția o exercită în mod direct asupra diferitelor tipuri de celule.

O altă problemă care rămîne de studiat este aceea de a cunoaște dacă secreția tiroidiană acționează asupra țesuturilor încorporîndu-se în substanța lor, sau stimulează unele procese fizico-chimice ce se produc în celule.

Cantitățile mici de substanțe ce sînt încă active par să pledeze pentru această ultimă eventualitate.

Dar aici se pune o problemă esențială: este vorba de mecanismul intim de acțiune al produsului de secreție tiroidiană asupra celulelor.

Horsley a presupus că acționează asupra mucinei și Nerking, în cîteva experiențe, a crezut că poate confirma această concluzie asupra mormolocilor sau ouălor de broască.

Cercetările pe care unii din noi le-au întreprins cu Parhon, au demonstrat că substanța tiroidiană este lipsită de acțiune asupra mucinei *in vitro*.

Ulterior am cercetat, cu M. Parhon, dacă substanța tiroidiană exercită sau nu o acțiune de oxidare, *in vitro*, asupra gaiacolului sau acidului oxalic. Din acest punct de vedere rezultatele au fost tot negative.

Același rezultat a fost obținut, cu privire la acțiunea glandei tiroide asupra dedublării amidonului *in vitro*.

Glanda tiroidă, nu pare deci să influențeze, *in vitro*, procesele de oxidare sau de dedublare, Ar trebui, însă, ca aceste cercetări să fie continuate, variind condițiile de experiență.

Kendall, căruia m-am adresat cu privire la această problemă, mi-a scris că observase o oarecare acțiune a tiroxinei.

Produsul de secreție tiroidiană ar putea influența unele procese intermediare, de exemplu, producția fermenților oxidanți.

G h. M a r i n e s c u a găsit oxidazele celulare scăzute în aplazia tiroidiană, iar C î m p e a n u a afirmat că tratamentul tiroidian face să crească bogăția unor celule în oxidază. Din acest punct de vedere cercetările trebuie să fie continuate pe o scară mai întinsă.

Admițînd, de altfel, că autorii ar fi demonstrat influența glandei tiroide în producerea fermenților oxidanți, ar rămîne de aflat prin ce mecanism realizează aceasta.

Recent, A s h e r a susținut că tiroida acționează asupra permeabilității membranelor celulare.

Pînă în prezent putem afirma că mecanismul de acțiune al produșilor tiroidieni rămîne obscur și că această problemă importantă reclamă încă noi cercetări.

Tiroida acționează asupra întregului organism și dacă acțiunea sa este importantă la adult, este mai importantă în timpul copilăriei, în timpul epocii embrionare și fetale. Acest organ exercită o acțiune esențială în procesul de diferențiere, cu alte cuvinte asupra metamorfozei. Acțiunea sa accelerantă asupra metamorfozei batracienilor și asupra acelei a axolotului, care în condițiile obișnuite nu ajunge niciodată să fie un animal cu respirație pulmonară, este foarte demonstrativă din acest punct de vedere.

Dar dacă tiroida intervine într-un mod atît de important în ontogeneză ea pare să-și aibă, de asemenea, partea ei și în filogeneză.

Țesutul osos, de exemplu, nu se întîlnește decît la animalele dotate cu glandă tiroidă, astfel încît această glandă pare a fi indispensabilă pentru osteogeneză și sîntem îndreptățiți să ne întrebăm, cum am și făcut-o de altfel, dacă diferența dintre peștii cartilaginoși și cei osoși nu ține de o diferență în funcționarea tiroidelor lor, cantitatea de tiroxină revărsată în sînge fiind mai mare la ultimii. Se poate ridica aceeași problemă în ceea ce privește diferența dintre animalele homeoterme și cele poichiloterme.

În sfîrșit, noi trebuie să spunem că tiroida imprimă nota sa, diferitelor tipuri de constituție somato-psihică: în constituția hipotiroidiană (talie mică, creștere lentă, oxidații încetinite, sensibilitate la frig, piele rugoasă, secreție sudorală redusă, tendința la obezitate, la constipație, încetineală psihică etc.) ; în constituția hipertiroidiană (talie înaltă, creștere rapidă, oxidații crescute, mare rezistență la frig, transpirație ușoară, tendință la slăbire, vioiciune psihică și motorie etc.).

Tiroida intervine în mare măsură în psihogeneză și fără glanda tiroidă toată activitatea intelectuală, ar fi absentă.



Din punct de vedere morfologic glanda tiroidă este constituită din foliculi căptușiți de celule epiteliale, conținînd o substanță albuminoidă, coloidul tiroidian, care reprezintă produsul de secreție glandulară. Acest produs pătrunde ulterior în circulație, dar mecanismul acestei pătrunderi nu este încă lămurit. Cei mai mulți dintre autori admit că se produce prin intermediul limfaticelor și într-adevăr s-a văzut în aceste vase ale tiroidei o substanță pe care unii autori o consideră a fi coloidul tiroidian.

S-a susţinut de asemenea că ea poate fi absorbită de vasele sanguine, atît de abundente în acest organ; această părere nu pare neverosimilă, mai ales pentru glandele hiperplazice care sînt în acelaşi timp bogate în epiteliu interfolicular.

Pe de altă parte, se pare că, înaintea absorbţiei, substanţa coloidă secretată suferă modificări de tipul unui proces de lichefacere şi de-simplificare moleculară, deoarece este puţin verosimil ca substanţa activă să aibă o structură moleculară mare aşa cum are tiroglobulina.

O problemă morfologică importantă este aceea a aspectului organului după diferitele stări funcţionale. Foliculi mari, bogaţi în coloid şi cu un epiteliu turtit arată că tiroida este în stare de repaus cu atît mai mult cu cît circulaţia lor este redusă chiar prin faptul că foliculii plini exercită o compresie asupra capilarelor.

Din contră, glandele în care epiteliul folicular este constituit din celule înalte, formînd pereţi festonaţi, al căror coloid este fluid şi care sînt bogate în vase sanguine pline de sînge, sînt glande în hiperfuncţie. Acesta este tipul glandelor pe cale de regenerare, şi din boala Basedow. Se observă frecvent acest tip la indivizii tineri, şi se poate face o apropiere şi cu tipul tiroidei fetale.

Aceste glande sînt de asemenea bogate în epiteliu interfolicular.

Dar trebuie făcute unele rezerve cu privire la această interpretare.

Bogăţia în coloid a foliculilor este pe de altă parte în funcţie de două condiţii: activitatea secretorie a foliculilor, şi intensitatea resorbţiei sau evacuării lor.

Acesta din urmă, ca şi secreţia de altfel, ar fi, după Pende, sub dependenţa sistemului nervos.

Glanda tiroidă este constituită, din punct de vedere chimic, din substanţe proteice, lipidice, hidrocarbonate, fermenţi, vitamine etc.

Produsul ei de secreţie pare să fie cel izolat de Kendal sub numele de tiroxină, dar se poate discuta dacă nu există şi alţii. Nu se ştie dacă lipoizii tiroidieni reprezintă produşi de secreţie.

Tiroxina este o substanţă bogată în iod. Modul în care se formează în interiorul glandei tiroide şi mecanismul prin care aceasta din urmă reţine mari cantităţi de iod, sînt probleme încă de studiat.

Noi ignorăm de pildă cele mai multe din condiţiile ei organogenetice, cum ar fi cauza formării mugurelui peretelui anterior al faringelui, cele ale creşterii acestui mugure, al formării foliculilor etc.

Putem presupune că „cererea" din partea organismului intervine într-o oarecare măsură, în dezvoltarea organului.

Această cerere poate să se facă prin intermediul unor hormoni, şi corpii postbranhiali, înglobaţi ulterior în tiroida pe cale de dezvoltare, sînt de luat în consideraţie din acest punct de vedere.

Limitarea creşterii tiroidei se poate exercita după cît se pare, prin acumularea coloidului în foliculi, care comprimă capilarele. Astfel glanda mai puţin hrănită nu mai creşte. Noi ignorăm momentul precis în care se stabilesc conexiunile nervoase ale tiroidei.

Pare neîndoielnic faptul că sistemul nervos influenţează activitatea secretorie şi după Pende, şi pe cea excretorie a acestui organ.

Această influență se poate exercita în mod direct, iar după François Franck pe cale reflexă. Pe de altă parte, excitația nervilor îndepărtați, ca sciaticul, pot influența circulația sanguină și probabil funcționarea tiroidei prin intermediul modificărilor presiunii arteriale (François Franck).

Excitațiile de ordin psihic mai ales, emoțiile pot influența tiroida, după cum rezultă mai ales din cercetările experimentale ale lui Buscaino. Funcțiile tiroidiene pot de asemenea să fie influențate pe cale umorală de celelalte glande cu secreție internă (care pot acționa și pe cale nervoasă), aceste influențe excitînd sau inhibînd secreția și probabil și excreția glandei tiroide.

Diferitele intoxicații sau infecții, diferiții factori exogeni cum ar fi climatul, lumina sau întunericul, radiațiile în general, cantitatea de apă și de alimente, condițiile de aerație etc. se răsfrîng de asemenea asupra funcțiilor tiroidiene.

Carrel, Champy, Ebeling au reușit să cultive, *in vitro*, țesutul tiroidian. Ar fi interesant de a continua aceste cercetări din punct de vedere al biologiei țesutului tiroidian.

Ar trebui studiat, de exemplu, în ce mod se comportă în aceste condiții fixarea iodului, producția de tiroxină etc.

Ar fi de asemenea interesant de a cerceta dacă celulele unui țesut tiroidian cultivat *in vitro*, și reîmplantate în organism sînt capabile de a se fixa și de a forma o nouă glandă tiroidă, la animalele cu tiroidă normală sau după extirparea acestui organ etc.

ПАТОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Работа начинается с описания патологии щитовидной железы. Автор утверждает, что существует синдром а- и гипотиреоза (микседемы). Ставится вопрос базедова синдрома как выражение гипертиреоза. Указывается, что симптомы микседемы можно противопоставить почти каждый в отдельности симптомам базедовой болезни. Отмечается сходство последней с экспериментальным гипертиреозом. В пользу этого говорят и результаты тиреоидэктомии в случаях базедовой болезни.

Из доводов, приводимых против теории гипертиреоидного происхождения базедовой болезни, автор останавливается в особенности на благоприятных результатах, наблюдаемых при назначении препаратов щитовидной железы у некоторых из этих больных.

Автор приходит к выводу, что ни один из приведенных доводов не может категорически опровергнуть тиреоидный патогенез базедовой болезни и микседемы.

Далее автор высказывает мнение, что существуют случаи «тиреоидной неустойчивости», в которых отмечается либо диссоциация фун-

кций щитовидной железы, либо наличие изменений, в обоих направлениях, одной и той же функции. В последних случаях возникает вопрос об изменениях местной восприимчивости или вмешательстве нервной системы.

Упоминается вопрос о связи между функцией щитовидной железы и большим числом экзогенных и эндогенных заболеваний в особенности нервных, кожных, костных и т. д.

Подчеркивается также роль этой железы в создании почвы, на которой развиваются некоторые инфекции, например сифилис.

С физиологической точки зрения указывается роль щитовидной железы в онтогенезе: образование костной ткани, метаморфоз и т. д. Ставится также вопрос единства (или множественности) продуктов секреции щитовидной железы.

Что касается механизма действия секрецни щйтовидной железы, то автор указывает, что последняя действует посредством нервной системы, но и непосредственио на ткани и органы (упомииается действие щитовидной железы на растения, на одноклеточные существа и т. д.).

Автор считает, что действие секреции щитовидной железы связано не с включением последней в ткань органов, а с ускореиием обменных процессов.

Щитовидная железа играет огромную роль в жизни плода и детей. Отмечается ее действие на метаморфоз земноводных, на остеогенез (который не развивается у животных, лишенных щитовидной железы) и на психогенез.

Намечаются факторы, могущие влиять на развитие щитовидной железы, а также на ее функции.

Автор указывает на перспективы, которые тканевые культуры щитовидной железы in vitro открывают исследователям в этой области.

PATHOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE GÉNÉRALE DE LA GLANDE THYROÏDE

RÉSUMÉ

L'auteur commence par un exposé de la pathologie de la glande thyroïde. Il affirme l'existence du syndrome d'a- et d'hypothyroïdie (myxœdème). Il soulève la question du syndrome de Basedow — expression de l'hyperthyroïdie. Il montre que les symptômes du myxœdème s'opposent presque de point en point aux symptômes de la maladie de Basedow et souligne la ressemblance entre cette dernière et l'hyperthyroïdisme expérimental. On mentionne que les résultats de la thyroïdectomie dans la maladie de Basedow plaident dans le même sens.

Parmi les arguments contre la théorie hyperthyroïdienne de la maladie de Graves, l'auteur retient surtout celui des résultats favorables obtenus à l'aide de la thyroïde chez certains malades atteints de cette affection.

Il relève, en conclusion, le fait que nul des arguments présentés n'arrive à infirmer d'une manière absolue la pathogénie thyroïdienne de la maladie de Basedow et du myxœdème.

L'auteur soutient ensuite l'existence de certains cas d'«instabilité thyroïdienne», soit que les fonctions thyroïdiennes sont dissociées, soit qu'on assiste à la coexistence de modifications dans les deux sens concernant la même fonction. Ces derniers cas posent le problème d'une variation de la réceptivité locale ou d'une intervention du système nerveux.

Il mentionne le problème des relations entre la fonction thyroïdienne et un grand nombre d'affection exogènes ou endogènes, surtout nerveuses, cutanées, osseuses, etc.

Il insiste aussi sur le rôle de cette glande dans la constitution du terrain sur lequel évoluent certaines infections, telle la syphilis.

Au point de vue physiologique, l'auteur expose le rôle de la thyroïde dans l'ontogénèse : la formation du tissu osseux, la métamorphose, etc. Il pose aussi le problème de l'unicité (ou de la multiplicité) des produits de sécrétion thyroïdienne.

Quant au mécanisme d'action de la sécrétion thyroïdienne, l'auteur montre que cette dernière agit par l'intermédiaire du système nerveux, mais aussi, directement sur les tissus et les organes (il cite l'action de la thyroïde sur les plantes, les organismes unicellulaires, etc.).

Il estime que l'action de la sécrétion thyroïdienne n'est pas liée à son incorporation à la substance des organes, mais à l'accélération des processus métaboliques.

La thyroïde joue un rôle décisif dans la vie fœtale et chez les enfants. On mentionne son action sur la métamorphose des batraciens, sur l'ostéogénèse (qui ne se produit pas chez les animaux athyroïdiens) et sur la psychogénèse.

Suit l'esquisse des facteurs qui peuvent influencer le développement de la thyroïde et sa fonction.

L'auteur montre les perspectives que les cultures de tissu thyroïdien *in vitro* ouvrent aux recherches en ce domaine.

CERCETĂRI ASUPRA ROLULUI GLANDEI TIROIDE ÎN EMBRIOGENEZĂ ȘI ORGANOGENEZĂ

CERCETĂRI ASUPRA CORELAȚIILOR ENDOCRINE MATERNO-FETALE

OBSERVAȚII PARALELE ASUPRA TIROIDEI MATERNE ȘI A CELEI FETALE *

Un fapt de o deosebită importanță ce reiese din studiul patologiei endocrine, este că tulburările în legătură cu insuficiența sau excesul de funcție al unei glande sînt cu atît mai importante cu cît ele încep la o vîrstă mai timpurie.

Din acest punct de vedere, studiul copiilor atinși de atiroidie (idioție mixedematoasă) este foarte demonstrativ.

Totuși, observația cazurilor cu aceset sindrom arată că simptomele patologice se accentuează în mod evident după înțărcare, fapt ce a fost explicat prin aceea că secreția tiroidiană trece de la mamă la copilul pe care îl alăptează, fenomen care astăzi este unanim acceptat.

Aceste fapte precum și altele, asupra cărora nu putem insista acum, ridică problema dacă secrețiile interne au un rol sau nu în viața embrionară și fetală. Încă de mult (1913), unul din noi a susținut că o astfel de intervenție pare a reprezenta o lege generală. Funcțiile endocrine ar interveni în dezvoltarea embrionară și fetală, precum și în fenomenele de diferențiere, histo- și organogeneză.

Dar alți autori, și nu din cei mai puțin importanți (spre exemplu A n c e l și elevii săi) au susținut, ce este drept nu fără oarecare rezerve, opinia contrarie (față de care am făcut de mai multe ori obiecțiile noastre) dintre care cea mai importantă este aceea că la începutul vieții embrionare și chiar mai tîrziu, embrionul sau fătul (am văzut că și noul născut) se găsesc sub influența hormonilor materni.

Noi am studiat histo-fiziologia acestei glande la iepurii de casă, în 11 faze diferite ale gestației precum și tiroidele fetilor din momentul cînd glanda a apărut ca un mugure.

---

* În colaborare cu D. P o s t e l n i c u. Comunicare prezentată la Sesiunea Acad. R.P.R. în ședința din 19 octombrie 1949. Publicată în Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. I, nr. 10, p. 865.

Piesele au fost fixate în lichidul lui Bouin-Hollande, incluse în parafină și colorate cu hemalaun-eozină și Azan. Protocoalele următoare se referă la tiroidele martore, cu următoarele caracteristici generale:

Veziculele, cu dimensiuni medii de 60 μ și cu un coloid vacuolizat numai la 15—20% din ele; în rest, un coloid omogen, cu o densitate egală. Majoritatea celulelor foliculare au diametrele laterale mai mari decît înălțimile și nucleii ovalari. Epiteliul interfolicular este slab dezvoltat.

Vascularizația și dezvoltarea țesutului conjunctiv nu prezintă caracteristici deosebite.

Pe scurt, cazuri de tiroide de iepuroaică cu un nivel funcțional redus.

Cazul nr. 1 (24 de ore de la împreunare). Țesutul epitelial interfolicular mai dezvoltat ca la martor. Foliculii de mărimi diferite (pe secțiuni apar cu dimensiuni între 22 și 90 μ). Se observă și numeroase vezicule pe cale de formare. Coloidul din aproape toate veziculele prezintă vacuole de resorbție; pe secțiunile colorate cu Azan, în 70% din vezicule, s-a colorat cu azocarmin; în rest, apare colorat în albastru și într-o culoare intermediară (violet).

Celulele foliculare, cubice, cu dimensiuni între 8 și 27 μ (cele mai multe cu dimensiuni între 13 și 15 μ) au citoplasma cromofobă, cu fine granulații cianofile sau amfofile. Nucleii sînt rotunzi, cu diametrul mediu de 6 μ; prezintă unul sau doi nucleoli, mai mult sau mai puțin mascați de cromatina dispusă în grunji mărunți.

Vascularizația mai bogată decît la martori, fără a fi vorba de o congestie intensă; capilarele, de tip sinusoid.

Țesutul conjunctiv interlobular reprezentat prin fine fibre de colagen, dispuse pe alocuri în fascii.

Cazul nr. 2 (3 zile de la împreunare). Țesutul epitelial mai dezvoltat decît în cazul precedent. Foliculii sînt mai mici (pe secțiuni apar cu diametre între 15 și 62 μ). Coloidul din aproape toate veziculele prezintă vacuole de resorbție iar în unele pare chiar complet resorbit; afinitatea sa tinctorială este slab eozinofilă.

Celulele foliculare apar de asemenea cubice, cele mai multe de dimensiuni ceva mai mari decît în cazul nr. 1 (15—18 μ), cu citoplasma fin granulară. În ceea ce privește vascularizația și țesutul conjunctiv, nici o deosebire evidentă față de cazul precedent.

Cazul nr. 3 (5 zile de la împreunare). Repartiția țesutului epitelial și a foliculilor este asemănătoare cu cea din cazul precedent. Foliculi mai mari, cu dimensiuni asemănătoare cazului nr. 1; coloidul vacuolizat mult și în toate veziculele. Se colorează cu azocarmin.

Celulele foliculare cubice, cu dimensiuni și aspect asemănător cazului nr. 2.

Vascularizația și, în deosebi, dezvoltarea țesutului colagen mai mare decît în cazurile precedente.

Cazul nr. 4 (5 zile de la împreunare). Parenchimul tiroidei este format din vezicule dense și mici (cu diametrul mediu de 35 μ); coloidul este mult vacuolizat și judecînd după colorabilitate, diluat.

Celulele cubice, cu nuclei rotunzi (de cele mai multe ori clari) și citoplasma cu aspect fin granular; se văd și celule mai mari, tot cubice, ce măsoară lateral între 14—16 μ, cu citoplasma cromofobă.

Vascularizația este reprezentată prin fine capilare sinusoide; țesutul conjunctiv slab dezvoltat.

Cazul nr. 5 (8 zile de la împreunare). Embrionul măsoară 2,6 mm, încă nu sînt diferențiate arcurile branhiale.

Țesutul epitelial interfolicular puțin mai scăzut decît în cazul nr. 3. Foliculii de aceleași dimensiuni; coloidul prezintă numeroase vacuole de resorbție. Celulele foliculare cubice, cu citoplasma fin granulară, în multe cazuri eozinofilă; nucleii clari, mai voluminoși, cu diametru de 7 μ.

Cazul nr. 6 (13 zile de la împreunare). Embrionul măsoară 9 mm; tiroida apare diferențiată ca o masă epitelială, în care se vede o regiune cu tendință la formare de foliculi; coloidul nu este încă apărut. Vascularizația este bine dezvoltată; aspect de hiperemie.

Tiroida iepuroacei respective prezintă același aspect de activitate crescută ca și în cazul precedent.

Cazul nr. 7 (16 zile de la împreunare). Fătul măsoară 14 mm. Tiroida este constituită din vezicule ce apar pe secțiuni cu diametru între 18 și 50 μ; ele ocupă un spațiu aproximativ egal cu epiteliul interfolicular. Coloidul apare în colorația Azan albastru, uneori ca o picătură de un albastru închis, alteori, în foliculii mai mari, de un albastru mai palid. Nucleii sînt rotunzi și clari; nu se observă cariochineze și nici hiperemia din cazul precedent. Țesutul colagen apare la periferia organului.

Tiroida maternă prezintă foliculi a căror dimensiuni și conținut sînt asemănătoare cazului precedent. Se observă însă un procent de 15% celule foliculare teșite, nu însă cu aspect endoteloid; nucleii acestora sînt ovalari și mai bazofili decît ceilalți.

Cazul nr. 8 (18 zile de sarcină). Fătul măsoară 25 mm. Tiroida prezintă foliculi mai mari decît în cazul precedent, cu diametrul mediu de 40 μ; în 20% din foliculi, coloidul apare cu vacuole marginale. Celulele foliculare sînt cubice, cu dimensiuni medii de 10 μ, cu nucleii rotunzi, clari, și cu citoplasma fin granulară.

Tiroida iepuroacei respective este mai puțin bogată în țesut epitelial interfolicular decît în cazurile precedente. Epiteliul folicular nu prezintă deosebiri nete; coloidul însă apare mai dens și mai puțin vacuolizat, în 25% din vezicule lipsind chiar vacuolele de resorbție.

Cazul nr. 9 (20 de zile de sarcină). Fătul măsoară 31 mm. Tiroida sa nu se deosebește prea mult de cea din cazul precedent. Numărul veziculelor în care coloidul apare vacuolizat este însă mai mare (30%). De asemenea, glanda este mai bine vascularizată.

Tiroida maternă prezintă foliculi puțin mai mari decît în cazul precedent (diametrul mediu de 46 μ), cu epiteliul în parte cubic, în parte teșit; vacuolizarea coloidului este mai redusă, nu atît în ceea ce privește procentul de vezicule în care coloidul nu apare vacuolizat, cît în ceea ce privește aspectul lui morfologic, vacuolele fiind mai puține și numai marginale.

Cazul nr. 10 (23 zile de sarcină). Fătul are 55 mm lungime. Tiroida are foliculi mai mari, cu diametrul mediu de 50 μ. Coloidul este puțin dens (judecînd după colorabilitate), cu vacuole de resorbție în 70% din foliculi. Celulele epiteliului folicular sînt cubice, cu diametrul între 10 și 15 μ; citoplasma cromofobă, cu foarte fine granulații bazofile. Notăm în plus un oarecare grad de hiperemie a organului.

Tiroida maternă prezintă un aspect corespunzînd unei activități reduse: numai în 18% din vezicule, coloidul apare vacuolizat marginal; în rest, el este omogen, mai dens, și neted conturat. Celulele foliculare sînt cubice numai într-un procent de 30% față de celelalte, care sînt mai mult sau mai puțin teșite, cu nucleii ovalari.

Cazul nr. 11 (26 zile de sarcină). Fătul, lung de 74 mm, prezintă o tiroidă cu un aspect corespunzînd unei funcții ceva mai redusă decît în cazul precedent. Dimensiunile celulelor sînt aproximativ aceleași; coloidul însă este mai dens și mai puțin vacuolizat.

În schimb, tiroida maternă prezintă un nivel funcțional net mai ridicat decît în cazul precedent; vacuolizarea coloidului se observă în 75% din vezicule. Epiteliul acestora este format din celule în majoritate cubice, cu nucleii rotunzi și clari.

Cazul nr. 12 (30 zile de sarcină, aproape de naștere). Fătul măsoară 102 mm. Tiroida este formată din foliculi plini cu coloid omogen, bine colorat de eozină; celulele foliculare au înălțimea mai redusă decît lățimea; nucleii sînt ovalari și mai intens cromatici ca în cazurile precedente. Țesutul epitelial interfolicular puțin reprezentat.

Examinînd tiroidele de la alți feți din același uter, am constatat imagini histologice asemănătoare.

Tiroida iepuroaicei respective prezintă un aspect de funcție, asemănător cazului nr. 3. Țesutul epitelial este mai dezvoltat decît în cazul precedent. Foliculi de mărimi diferite, apar pe secțiuni cu diametre între 25 și 85 μ; vacuolizarea coloidului este prezentă în 90% din foliculi, și în diferite grade. Celulele foliculare sînt cubice, cu dimensiuni de 15 μ cu nuclei rotunzi și clari și cu citoplasma fin granulară.

Vascularizația și țesutul conjunctiv sensibil egale cu cele ale cazului nr. 3.

Aruncînd o privire generală asupra acestor observațiuni, remarcăm faptul că tiroida iepuroaicelor însărcinate prezintă o ridicare progresivă a nivelului funcțional, pînă în timpul cînd tiroida fetală intră în funcție; în timp ce nivelul funcțional al tiroidei fetale crește, cel al tiroidei materne scade, pentru a se ridica din nou în ultimele zile ale sarcinii, cînd glanda fetală înfățișează un nivel funcțional redus.

Se pare că există un raport funcțional între glanda maternă și cea fetală; aceste observații ni se par a sprijini ideea că între sistemul umoral al femeii însărcinate și cel al embrionilor și feților respectivi există interrelații funcționale, tiroida maternă servind ca stimul pentru dezvoltarea embrionului, în timp ce el însuși este lipsit de secreție tiroidiană, necesară calitativ sau cantitativ.

Pentru necesitatea tiroidei materne în dezvoltarea embrionului pledează și cercetările care au urmărit descendența animalelor tiroidectomizate înaintea sarcinii sau în primele faze ale acesteia. Această operație produce avortul într-un procent destul de mare de cazuri; dacă gestația este posibilă, puii sînt mai mici și prezintă tulburări de creștere complexe. Astfel, Lanz (1904), din 33 de capre etiroidate, n-a putut să obțină decît de la 5 pui la termen; puii erau mai puțin dezvoltați decît martorii.

Rezultate asemănătoare au fost obținute de Spolverini (1909), ca și de Ukita (1919). Acesta din urmă, tiroidectomizînd iepuri de casă între a 7-a și a 10-a zi după concepție, a observat că durata graviditații a fost aproape dublată, iar puii gracili și slabi, prezentau o întîrziere în osificare și o hipertrofie a tiroidei.

Pe de altă parte, cercetările lui Grumbrecht și Loeser (1938) au demonstrat că tiroxina injectată la femelele de cobai însărcinate provoacă transformări caracteristice în tiroida feților respectivi, dovedind că această substanță trece prin placentă.

În acest sens vorbesc și experiențele lui Courrier, Joliot, Horeau și Sue care au injectat la iepuroaice însărcinate o tiroxină conținînd iod radioactiv, care permite să se urmărească hormonul; se pare că aceasta poate să străbată placenta de la a 15-a zi de sarcină în continuare, dar după cum afirmă autorii, nu este vorba decît de experiențe preliminarii. Aceste rezultate au făcut pe Courrier să revină asupra opiniei sale din 1929, cînd, împreună cu Aron, au negat trecerea prin placentă a tiroxinei atît la cîine, cît și la cobai, în orice stadiu al sarcinii.

Trebuie de asemenea avut în vedere că placenta nu este un filtru pasiv, ci un organ regulator al schimburilor materno-fetale, astfel că permeabilitatea ei poate varia în funcție de doza de hormoni injectată, epoca gestației, stadiul de dezvoltare al embrionului etc.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ МАТЕРИ И ПЛОДА ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МАТЕРИ И ПЛОДА

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Изучая параллельно гистофизиологию щитовидиой железы кроликов-самок в течение последовательных стадий беременности и их плодов, начиная с момента, когда железа появляется в виде зачатка, авторы установили, что функциональный уровень щитовидной железы этих кроликов растет прогрессивно до того момента, пока щитовидная железа плода не проявит четкие признаки деятельности.

Функциональный уровень материнской щитовидной железы повышается снова в течение последних дней беременности, когда отмечается некоторая степень гипофункции железы плода.

Эти наблюдения подтверждают предположение о существовании функциональных взаимоотношений между гуморальной системой беременной самки и гуморальной системой соответствующих зародышей или плодов, поскольку материнская щитовидная железа стимулирует развитие зародыша, в то время как последний не располагает количественно и качественно необходимой тиреоидной секрецией.

Что касается вопроса о прохождении гормонов через плаценту, то необходимо учитывать, что плацента является не пассивным фильтром, а органом, регулирующим обмен между матерью и плодом, и что ее проницаемость может изменяться в зависимости от количества введенного гормона, периода беременности, стадии развития зародыша и т. д.

RECHERCHES SUR LES CORRELATIONS ENDOCRINES MATERNO-FŒTALES

OBSERVATIONS PARALLÈLES SUR LA THYROÏDE MATERNELLE ET LA THYROÏDE FŒTALE

RÉSUMÉ

L'étude parallèle de l'histo-physologie de la glande thyroïde chez des lapines, aux phases successsives de la gestation, ainsi que chez leur fœtus, à partir du moment où la glande apparaît comme un bourgeon, a permis aux auteurs d'observer que le niveau fonctionnel de la thyroïde de ces lapines s'élève progressivement jusqu'au moment où la thyroïde fœtale accuse des signes de fonctionnement très nets.

Passé ce moment, le niveau fonctionnel de la thyroïde de la mère s'élève de nouveaux aux derniers jours de la gestation, au cours desquels la glande fœtale accuse un aspect d'hypofonction.

Ces observations semblent corroborer l'idée de l'existence de corrélations fonctionnelles entre le système humoral de la femelle gestante et celui des embryons ou fœtus respectifs, la thyroïde maternelle étant un stimulant pour le développement de l'embryon, lorsque ce dernier est privé de la sécrétion thyroïdienne nécessaire, au point de vue quantitatif et qualitatif.

En ce qui concerne la question de la perméabilité du placenta à l'égard des hormones, les auteurs sont d'avis qu'il faut tenir compte du fait que le placenta n'est pas un filtre passif, mais un organe qui règle les échanges entre les organismes maternel et fœtal, de sorte que sa perméabilité peut varier en raison des doses d'hormone injectées, de la période de gestation, du stade de développement de l'embryon, etc.

STRUCTURA GLANDELOR ENDOCRINE LA PRODUȘII PORCINELOR GESTANTE TRATATE CU METILTIOURACIL*

În cercetările noastre de endocrinologie comparată, studiind sistemul endocrin la diferite rase de porci (1) am ajuns la concluzia că unele din aceste animale prezintă o constituție endocrină de tipul cushingoid, caracterizată prin bazofilism hipofizar, hipercorticosuprarenalism, hipertiroïdism. Este probabil că bazofilismul hipofizar ca și hiperfuncția corticosuprarenală să fie o consecință a funcției pancreatice crescute și întreținute prin supraalimentația acestor animale. Cercetările unora dintre noi [împreună cu Șt.-M. Milcu (2)] au arătat, de altfel, o creștere accentuată a bazofilelor după administrarea insulinei. În ce măsură acest fenomen ar putea să fie determinat de acțiunea centrilor nervoși superiori și în special de scoarța cerebrală, este o problemă ce va merita să fie studiată în viitor.

Fiind solicitați de un trust de alimentație publică de a colabora în vederea creșterii în greutate a porcilor, se prezentau două posibilități de a interveni: a determina o creștere a asimilației prin stimularea glandelor de tip anabolic (suprarenală, pancreas) ceea ce ar solicita o creștere a alimentației acestor animale, sau o frînare a funcției tiroidiene scăzînd astfel procesele oxidative, și îndeosebi catabolismul. Prin acest din urmă procedeu, alimentația animalelor nu ar fi trebuit să fie mărită.

Am utilizat ambele procedee. Ne-am mărginit deocamdată la un lot mai mic de animale asupra căruia am încercat acțiunea unui antitiroidian de sinteză, metiltiouracilul (3).

Menționăm că, în literatură, datele asupra acestei probleme sînt relaitv reduse. Se admite în general că tiouracilul trece din sîngele matern prin placentă la embrion și că este de asemenea eliminat prin lapte. Barker (4) a găsit la șobolani o scădere a fertilității; puii rezultați fiind cretinoizi, au fost menținuți într-un stadiu de dezvoltare incompletă

* In colaborare cu M. Pitiș, M. Dăncășiu și C. Chiru. Comunicare prezentată la Sesiunea Acad. R.P.R., în ședința din 18 martie 1952, publicată în Studii și cercetări de endocrinologie, 1952, t. III, nr. 3—4.

încă 16 luni, prin continuarea tratamentului. Autorul a întrebuințat doze foarte mari, circa 100 mg/kg corp, unii autori ajungînd pînă la 200 mg. Și la om a fost descris un caz de anencefalie la o mamă tratată cu tiouracil din a 26-a săptămînă a sarcinii, dar este puțin probabil că în acest caz anencefalia să fi fost datorită acestui tratament.

În experiențele noastre, femelele au fost tratate după a 45-a zi de la fecundare. Dozele administrate au fost de 3 mg/kg corp, ceea ce echivalează cu jumătate din doza medie adiminstrată la om.

Nu s-a observat nimic particular în jurul gravidității. Femelele au născut la termen, o dată cu martorele. Puii născuți din mamele tratate cu tiouracil au avut greutatea aproximativ de două ori mai mare decît a puilor născuți din femele martore. Această diferență de greutate a crescut cu încă 70% în prima lună de alăptare, a scăzut apoi moderat, pentru a se ridica din nou la sfîrșitul lunii a doua. Din pui nu au putut fi sacrificați (la diferite intervale) decît o parte [16] întrucît restul au fost păstrați pentru a se urmări evoluția greutății în viitor. S-a cîntărit și studiat histologic glandele endocrine, iar probele din țesuturile muscular și grăsos au fost trimise Institutului zootehnic pentru analiza chimică. Am cercetat în funcție de timpul de sacrificare, greutatea animalelor și greutatea diferitelor glande recoltate.

Evoluția greutății la animalele martore și la acele care provin din mame tratate cu metiltiouracil a fost următoarea: după 10 zile de la naștere creșterea este de 40,2%, după 25 de zile 72,6%, după 40 de zile este de 38,4%, după 50 de zile este de 37,5% și după 70 de zile este de 67,5%. În ceea ce privește greutatea diferitelor glande, în general, valorile absolute sînt crescute față de martori, valorile procentuale avînd deosebiri mai mici probabil datorită faptului că diferitele organe și țesuturi nu au același ritm de creștere. Oricum ar fi, după 10 zile de la naștere, la puii proveniți din femele tratate cu metiltiouracil, tiroidele și suprarenalele sînt crescute față de martori, pe cînd splina este redusă. După 25 de zile greutatea tiroidelor și suprarenalelor are o tendință de scădere care se menține și la animalele sacrificate a 40-a zi. Splina se menține însă scăzută în greutate iar gonadele sînt mult mărite față de martorii de aceeași vîrstă. Puii sacrificați a 50-a și a 70-a zi, prezintă din nou o creștere a tiroidei și a suprarenalelor și o scădere în greutate a splinei. De notat la aceste animale, îndeosebi la cele sacrificate după a 70-a zi, o creștere importantă a pancreasului și ficatului. Piesele recoltate au fost fixate în Bouin, formol, și colorate cu hemalaun-eozină, albastru de analină, Azan, Sudan III.

La examenul microscopic al organelor recoltate s-au constatat următoarele:

Hipofiza: La puii sacrificați în a 10-a zi, se observă în lobul anterior o creștere a cromofilelor, proporția eozinofilelor fiind de 31% față de 21,2% la martori, iar a bazofilelor de 11,5% față de 5,4%. Celulele principale sînt granulate, cu protoplasma bazofilă sau amfofilă. În lobul posterior celulele nevroglice sînt foarte dense și coloidul redus. După 25 de zile aspectul este asemănător. După 40 de zile se observă o tendință la involuție a celulelor eozinofile, mai puțin a bazofilelor și apariția de zone importante de proliferare în cordoanele celulare principale. După 50 de zile eozinofilele apar din

nou active, intens granulate, aspect ce se menţine şi la animalele sacrificate a 70-a zi. Modificările sînt mai puţin evidente la nivelul lobului intermediar şi posterior.

Epifiza. La puii proveniţi din mame tratate, epifiza conţine numeroase celule vacuolate, zonele de proliferare fiind mai reduse faţă de martori. În general, aspectul mai puţin activ, faţă de martori, se întîlneşte la toate animalele, indiferent de epoca sacrificării.

Tiroida. La puii sacrificaţi după 10 zile, tiroida este formată din celule înalte, prismatice şi cu zone de proliferare. Coloidul este dens, excepţional cu vacuole de resorbţie. Este o stimulare a procesului proliferativ cu inhibiţia celui secretor. La martori, celulele sînt cubice, în mare parte vacuolizate, coloidul avînd de asemenea numeroase vacuole. După 25 de zile, procesul de proliferare este mai redus, aspectul de repaus fiind mai accentuat. După 40 de zile, tiroida apare activă, fiind stimulată atît în activitatea proliferativă cît şi în cea secretorie, aspectul la această dată apropiindu-se de cel întîlnit la martori. După 50—70 de zile, aspectul activ se menţine fiind uşor accentuat faţă de martori.

Suprarenalele. După 10—25 de zile, zona de proliferare glomerulară apare moderat redusă, lipidele în fasciculată sînt reduse, zone de proliferare activă întîlnindu-se în reticulară. În această zonă apar lipide abundente sub formă de picături, în celulele din porţiunea învecinată medularei. La martori zona de proliferare este mai activă în glomerulară; granulaţiile lipidice sînt foarte numeroase, în fasciculată, îndeosebi în partea externă, întîlnindu-se cu totul excepţional în zona reticulară. După 40 de zile, la puii proveniţi din mame tratate, lipidele sînt prezente în toată zona corticală, cu excepţia glomerularei, la martori menţinîndu-se aspectul descris. După 50 şi 70 de zile, la primele, revine aspectul întîlnit anterior.

Ovarul. Prezintă o activitate scăzută, tradusă prin evoluţia foliculilor primordiali, spre foliculi secundari, pe cînd la martori sînt prezenţi numai primii foliculi. Începînd de la a 40-a zi în zona medulară în apropierea capilarelor apar aglomerări de celule încărcate cu granulaţii lipidice. Uneori, aceste aglomerări sînt înconjurate de un perete ce aminteşte de endoteliul vascular. Unele celule cu caracter migratoriu încărcate cu granulaţii lipidice, se întîlnesc izolate în zona corticală, în apropierea foliculilor.

Testiculul. Este mai evoluat decît la martori, indiferent de epoca de sacrificare. În general ţesutul interstiţial este mai redus, celulele din această zonă colorîndu-se difuz cu Sudan. În celulele tubilor seminiferi există numeroase granulaţii lipidice şi o proliferare activă a spermatogoniilor şi spermatocitelor.

La martori celulele din ţesutul interstiţial sînt mai dezvoltate, conţinînd numeroase granulaţii lipidice; în celulele tubilor seminiferi, lipidele se constată numai excepţional, proliferarea celulelor seminale fiind de asemenea foarte redusă.

Splina. Este formată mai ales din pulpa roşie, procesul de distrugere eritrocitară fiind mai activ la puii proveniţi din mame tratate. De la a 40-a zi apare o tendinţă la proliferarea limfoidă, care este mai accentuată la martori.

Pancreas. Nu sînt modificări semnificative pînă la a 50-a zi. De la această dată, la puii mamelor tratate cu tiouracil se observă o însemnată proliferare a insulelor Langerhans care au un aspect neregulat, cu numeroase înmuguriri şi cu hiperemie importantă la nivelul lor.

Tot de la această dată în ficat, numărul celulelor binucleate este foarte important.

Probele din muşchi şi grăsime trimise Institutului zootehnic pentru analiză, au arătat, la puii proveniţi din mame tratate, următoarele:

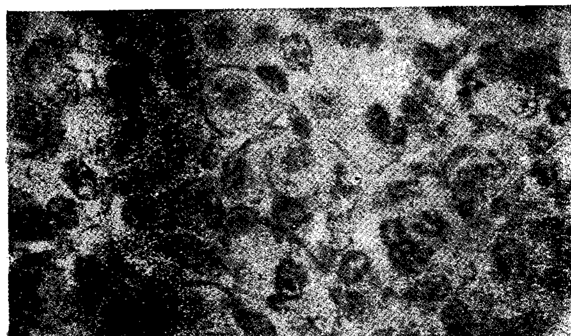


Fig. 1. — Hipofiza, 10 zile; martor. Imersie.

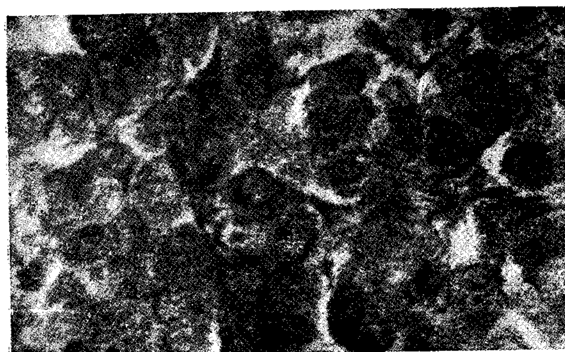


Fig. 2. — Hipofiza, 10 zile; tratat. Imersie.

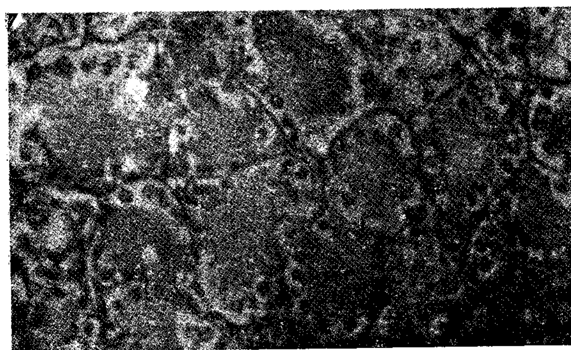


Fig. 3. — Tiroida, 10 zile; martor (10 × 40).

		Proba M 50 de zile	Proba T 50 de zile	Proba M 70 de zile	Proba T 70 de zile
Țestul muscular	Apă %	75,10	72,28	78,35	76,35
	Substanță uscată %	24,90	27,22	21,65	23,65
	Grăsime %	6,65	9,68	2,41	4,13
	Substanțe proteice %	16,68	16,34	18,19	18,44
	Cenușa %	0,880	0,805	0,871	0,889
Țesut adipos subcutanat	Apă %	21,37	16,87	42,65	15,52
	Substanță uscată %	78,63	83,13	57,38	84,48
	Grăsime %	68,61	77,61	47,61	77,17

Se constată o scădere a apei în mușchi și o creștere a substanțelor uscate, mai ales a grăsimilor, substanțele proteice și cenușa nefiind modificate. În țesutul grăsos aceeași scădere a apei cu creșterea substanțelor uscate și a grăsimilor.

În rezumat, la pui proveniți din mame tratate cu metiltiouracil se observă în a 10-a zi după naștere o proliferare a elementelor cromofile din lobul anterior al hipofizei, o proliferare netă a suprarenalei îndeosebi a zonei reticulare, cu apariția lipidelor la acest nivel și un aspect hiposecretor al tiroidei. Acest aspect se menține pînă în a 25-a zi, la această dată observîndu-se o tendință la hipertrofie a gonadelor cu evoluția elementelor germinale. În a 40-a zi, aspectul este modificat, cromofilele au tendința la involuție, tiroida este mai activă, suprarenalele au aspectul întîlnit la martori. Din a 50-a zi, constatăm din nou aspectul anterior la care se adaugă o proliferare activă a insulelor lui Langerhans și a celulelor hepatice.

Din aceste experiențe, rezultă că tratamentul cu metiltiouracil la mame a determinat modificări în evoluția puilor. Inhibiția tiroidiană a determinat o stimulare a hipofizei și a suprarenalei, probabil prin intermediul acesteia din urmă. Activitatea suprarenalelelor poate fi la rîndul ei răspunzătoare de activitatea gonadelor. Acest aspect s-a menținut prima lună a perioadei de lactație după care interval, cu excepția gonadelor, s-a observat revenirea la starea normală, întîlnită la martori. Din a 50-a zi aspectul anterior a revenit. Este de presupus că la aceste animale după întreruperea alăptării, alimentația prin hiperpancreatismul ce l-a provocat a putut determina un răspuns hipofizo-suprarenal mai accentuat față de martori.

Experiențele de față sînt importante pentru că demonstrează în primul rînd efectele, cu totul deosebite, care se pot obține prin diferite doze de metiltiouracil și pe anumite specii. Aspectul practic al problemei pe de altă parte, arată că se poate realiza o ameliorare a creșterii porcinelor prin tratamente, începînd din viața intrauterină. În experiențele noastre animalele astfel tratate au avut o creștere cu aproximativ 50% față de martori și această creștere s-a menținut pînă la a 70-a zi. Animalele rămase în observație ne vor arăta cît timp se va menține această diferență.

De acord cu rezultatul general al cercetărilor lui Miciurin și Lîsenko, cercetările noastre arată că omul poate modifica speciile animale (ca și pe cele vegetale), că ereditatea nu este un fenomen imuabil fixat o dată pentru totdeauna și că cercetătorul și tehnicianul îl poate modifica punîndu-l în serviciul omului. Ne propunem să continuăm cercetările noastre.

CONCLUZII

S-au tratat scroafe gestante cu 3 mg metiltiouracil pe kg corp începînd de la a 2-a lună, cu urmărirea din punct de vedere ponderal, histologic și chimic, a 16 produși pînă la înțărcare.

Animalele tratate cu metiltiouracil au crescut cu aproximativ 40—70% față de martori.

Ca modificări histologice cităm aspectul hiposecretor al tiroidei, stimularea reticularei suprarenalei încărcată cu lipide la acest nivel și proliferarea insulelor Langerhans.

Din punct de vedere chimic dozările făcute în carne și grăsime au arătat creșterea grăsimilor, a substanțelor uscate (proteinele fiind nemodificate) și o scădere a apei.

Aspectul practic al problemei arată că se poate realiza o ameliorare a creșterii porcilor prin tratamente începînd din viața intrauterină.

СТРОЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ У ПОРОСЯТ ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА БЕРЕМЕННЫМ СВИНОМАТКАМ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Беременным свиноматкам вводилось по 3 мг метилтиоурацила на 1 кг веса тела, начиная со 2-го месяца беременности. Были прослежены с весовой, гистологической и химической точек зрения их 16 поросят до прекращения кормления.

Вес этих поросят был на 40—70% больше веса контрольных животных.

Среди гистологических изменений отмечалось: гипосекреторный вид щитовидной железы, стимуляция загруженного жирами ретикулярного слоя надпочечника и пролиферация островков Лангерганса.

С химической точки зрения количественные определения, произведенные в мясе и сале, показали увеличение содержания жира и снижение содержания воды при неизменном количестве белков.

С практической стороны таким образом оказывается, что можно улучшить выращиваемых свиней путем их обработки, начиная с внутриутробной жизни.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Коитроль. Гипофиз. 10 дней. Иммерсия.
Рис. 2. — Обработанное животное. Гипофиз. 10 дней. Иммерсия.
Рис. 3. — Контроль. Щитовидная железа. 10 дней. 10 × 40.
Рис. 4. — Обработанное животное. Щитовидная железа. 10 дней. Гипертрофия клеток щитовидной железы.
Рис. 5. — Контроль. 70 дней. Яичко. 70 дней. Жиры в интерстициальной ткани.
Рис. 6. — Обработанное животное. Яичко. 70 дней. Жиры в семенных протоках.
Рис. 7. — Обработаниое животное. Яичник. 70 дней. 10 × 40.
Рис. 8. — Контроль. Яичник. 70 дней. 10 × 40.

LA STRUCTURE DES GLANDES ENDOCRINES CHEZ LA PROGÉNITURE DES TRUIES GESTANTES TRAITÉES AU MÉTHYLTHIO-URACILE

RÉSUMÉ

Des truies gestantes ont été traitées à raison de 3 mg de méthylthio-uracile par jour, à partir du second mois de la gestation et on a suivi 16 gorets, jusqu'au sevrage, au point de vue pondéral, histologique et chimique.

Chez les animaux traités, la croissance a dépassé de 40 à 70% celle des témoins.

On cite comme modifications histologiques l'aspect hyposécrétoire de la thyroïde, la stimulation de la substance réticulaire de la surrénale chargée de lipides à ce niveau et la prolifération des îlots de Langerhans.

Au point de vue chimique, les dosages effectués dans la chair et la graisse ont montré l'augmentation des lipides (les protéines ne se modifient pas) et la réduction de l'eau.

L'aspect pratique du problème démontre qu'on peut réaliser une amélioration de la croissance des porcs par des traitements institués dès la vie intra-utérine.

EXPLICATIONS DES FIGURES

Fig. 1. — *Hypophyse* de l'animal de 10 jours, témoin. Immersion.
Fig. 2. — *Hypophyse* de l'animal de 10 jours, traité. Immersion.
Fig. 3. — *Thyroïde* de l'animal de 10 jours, témoin. (10×40).
Fig. 4. — *Thyroïde* de l'animal de 10 jours, traité. Hypertrophie des cellules thyroïdiennes, absence des vacuoles de résorption (10×40).
Fig. 5. — *Testicule* de l'animal de 70 jours, témoin. Lipides dans le tissu interstitiel (10×40).
Fig. 6. — *Testicule* de l'animal de 70 jours, traité. Lipides dans les tubes séminaux (10×40).
Fig. 7. — *Ovaire* de l'animal de 70 jours, traité (10×40).
Fig. 8. — *Ovaire* de l'animal de 70 jours, témoin (10×40).

CERCETĂRI PRIVITOARE LA PATOGENIA NANISMULUI TIROXINIC CONGENITAL EXPERIMENTAL *

Într-o lucrare anterioară, unii dintre noi au arătat că tiroxina administrată embrionului de găină, între a 4-a și a 14-a zi de incubație, în doză totală de 1—5,5 γ produce o microsomie a puilor, care se evidențiază și se acentuează cu vîrsta. Microsomia este însoțită de o insuficientă diferențiere a cartilajelor de creștere, care rămîn larg deschise.

Am presupus atunci că tratamentul cu tiroxină ar produce o inhibiție hipofizară, care ar duce la o insuficiență tiroidiană secundară. Inhibiția hipofizară s-ar produce, fie prin acțiunea directă a tiroxinei asupra hipofizei, realizînd un nanism hipofizar, fie printr-o acțiune toxică asupra sistemului nervos central, care s-ar răsfrînge asupra hipofizei, realizînd o distrofie neuro-hipofizară.

Pentru verificarea originii hipofizare a nanismului descris de noi, am încercat să determinăm activitatea tireotropă a hipofizei și activitatea tiroidei la embrionii tratați cu tiroxină, cu ajutorul metodei Voitkevici-Kabak (4), iar pentru lămurirea eventualei acțiuni toxice, pe care tiroxina ar avea-o asupra celulei nervoase, nanismul fiind o consecință a acesteia, am studiat modul de variație a fosfatazei alcaline din creierul embrionilor tratați, considerînd această enzimă ca unul din indicii cei mai semnificativi pentru starea funcțională a celulei nervoase, dată fiind importanța proceselor de legare și desfacere a fosforului la acest nivel.

Pentru a decela tipul de nanism produs de noi prin depistarea unor modificări osoase ,specifice, cum am întîlnit în nanismul insulinic [1]), am efectuat dozări de calciu, fosfor și fosfatază alcalină din oasele femurale ale embrionilor tratați, ca și a martorilor, la diferite perioade de incubație.

---

* În colaborare cu M. Bălăceanu, E. Condrea, J. Biener și N. Albu. Publicat în Studii și cercetări de endocrinologie, 1955, t. VI, nr. 3—4, p. 367.

[1]) C. I. Parhon, M. Bălăceanu și N. Albu, *Acțiunea insulinei asupra dezvoltării embrionare la găină (cataractă congenitală si acondroplazie)*. Comunicare prezentată la Sesiunea Secției de științe medicale, din 22—26, I, 1954.

Am dozat de asemenea glicogenul hepatic, acesta fiind foarte ușor mobilizabil prin tratamentul tiroidian.

METODA DE LUCRU

Am lucrat pe 60 de ouă de găină de rasa Leghorn (30 tratate cu tiroxină și 30 martore).

Tratamentul cu tiroxină s-a început în ziua a 7-a de incubație, făcîndu-se 8 injecții, pînă în ziua a 17-a. Tiroxina s-a administrat prin depunerea de picături pe membrana corioalantoidă, după efectuarea prealabilă a unei ferestre. Dozele utilizate au fost de 0,4 γ tiroxină pe injecție, doza totală fiind de 3,2 γ tiroxină.

S-au sacrificat, prin decapitare, embrionii tratați și martorii, în a 12-a, a 16-a și a 20-a zi de incubație.

S-a dozat fosfataza alcalină din creier (tabelul nr. 1) și osul femural, după metoda Genner-Kay (tabelul nr. 2), glicogenul hepatic după metoda Hagedorn-Jensen (tabelul nr. 3), precum și sărurile minerale din osul femural.

Tabelul nr. 1

Dozarea fosfatazei din creier la embrion

(mg P% g țesut)

Ziua a 12-a de incubație		Ziua a 16-a de incubație		Ziua a 20-a de incubație	
Tratați	Martori	Tratați	Martori	Tratați	Martori
170,13	192,23	248,50	287,9	345,11	423,0
259,95	191,34	219,07	291,14	358,54	406,68
267,71	154,07	349,39	245,15	406,12	370,53
210,52	211,89	226,33	379,42	397,66	366,46
239,34	157,80	274,26	302,60	305,11	380,04
222,92	129,69	318,28	400,27	287,06	402,87
198,92	185,26	394,89	304,42	421,46	360,31
150,80	153,24	275,40	234,74	496,18	374,68
146,07	180.88	349,30		518,99	455,50
172,63	182,18	376,01		362,03	429,49
167,28				422,15	322,41
192,29					430,24
124,72					
193,25					
129,33					

De la embrionii sacrificați în a 20-a zi de incubație s-a recoltat hipofiza și tiroida, care s-au implantat imediat în cavitatea abdominală a mormolocilor de broască, împărțiți în 6 loturi, în modul următor:

Lotul I: 15 mormoloci, cărora li s-a implantat cîte o hipofiză de embrion tratat cu tiroxină.

Lotul II: 15 mormoloci, cărora li s-a implantat cîte o hipofiză de embrion martor.

Tabelul nr. 2

Dozarea fosfatazei din os la embrion

(mg P% g țesut calcinat)

Ziua a 12-a de incubație		Ziua a 16-a de incubație		Ziua a 20-a de incubație	
Tratați	Martori	Tratați	Martori	Tratați	Martori
1 098,0	1 137,8	2 154,0	1 750,0	1 118,49	1 269,38
1 865,0	941,5	2 246,6	1 946,8	1 631,35	2 354,75
1 738,0	1 156,7	1 652,4	3 213,4	1 603,76	1 477,66
1 880,0	1 252,7	1 969,8	2 163,4	944,69	1 906,30
1 988,0	1 367,0	1 746,06	1 483,5	1 324,54	1 685,52
1 507,0	944,6	1 844,5	2 289,1	1 185,85	1 794,08
1 577,0	1 192,6	1 582,3	1 599,1	1 372,43	919,46
1 109,0	1 039,3	1 819,4	1 968,2	1 372,43	1 231,74
1 011,0	1 178,4	2 106,5	2 028,2	942,53	1 574,04
1 418,0		1 842,0		1 782,28	1 806,63
		1 825,3		1 700,55	1 368,48
				1 867,2	
				1 499,23	

Tabelul nr. 3

Dozarea glicogenului hepatic la embrion

(mg glugoză % g țesut)

Ziua a 16-a de incubație		Ziua a 20-a de incubație	
Tratați	Martori	Tratați	Martori
598,2	597,01	510,1	142,1
745,9	988,48	371,4	1 631,1
292,6	931,46	337,6	1 103,9
178,57	510,61	770,0	1 026,0
459,97	563,17	1 606,2	1 234,2
644,26	1 901,00	1 726,1	1 313,2
625,35		1 558,3	970,4
756,59		1 756,3	614,3
591,64		1 440,0	1 523 8
			1 491,9
			1 905,8
			1 715,3
			594,1

Lotul III: 15 mormoloci de control, fără implant.

Lotul IV: 30 de mormoloci cărora li s-a implantat cîte o tiroidă de embrion tratat cu tiroxină.

Lotul V: 30 de mormoloci, cărora li s-a implantat cîte o tiroidă de embrion martor.

Lotul VI: 30 de mormoloci de control fără implant.

Mormolocii au fost de aceeași rasă, cu aceleași dimensiuni și în același stadiu de metamorfoză, înainte de apariția membrelor.

După 4 zile de la implantare, apărînd primele semne de metamorfoză (scurtarea și îngroparea cozii), mormolocii au fost sacrificați, măsurîndu-se lungimea intestinului.

REZULTATE OBŢINUTE

Lotul I: intestinul mormolocilor, care au primit grefa de hipofiză de la embrionii trataţi cu tiroxină, a prezentat o scurtare de 9% faţă de cei de control, lungimea medie a intestinului fiind de 6,40 cm, faţă de 7,05 cm la mormolocii de control. E. s.[1]) = 0,166. Această diferenţă este foarte semnificativă.

Lotul II: intestinul mormolocilor care au primit grefa de hipofiză de la embrionii martori netrataţi, a prezentat o scurtare de 24,8% faţă de mormolocii de control. E. s. = 0,140. Diferenţă de asemenea foarte semnificativă.

Lotul III: intestinul mormolocilor martori a prezentat o lungime medie de 7,05 cm.

Diferenţa dintre scurtarea produsă de hipofiza de embrion martor şi hipofiza de embrion tratat cu tiroxină este de 15,8%. E. s. = 0,145, diferenţă foarte semnificativă.

Lotul IV: intestinul mormolocilor care au primit grefă de tiroidă de la embrionii trataţi cu tiroxină, a prezentat o scurtare cu 68,75%, lungimea lui fiind în medie de 2,35 cm faţă de 7,52 cm la mormolocii de control. E. s. = 0,110, diferenţă foarte semnificativă.

Lotul V: intestinul mormolocilor care au primit grefă de tiroidă de la embrionul martor, a prezentat o scurtare de 78% faţă de cei de control, lungimea medie a intestinului mormolocilor cu grefă fiind 1,63 cm, faţă de 7,52 cm lungimea medie a intestinului mormolocilor de control. E. s. = 0,065, diferenţă foarte semnificativă.

Lotul VI: Lungimea medie a intestinului mormolocilor de control a fost de 7,52 cm.

Diferenţa între scurtarea produsă de tiroidă de embrion martor şi cea produsă de tiroida de embrion tratat cu tiroxină este de 10,45%. E. s. = 0,160. Datele sînt redate în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4

Media lungimii intestinului mormolocilor grefaţi cu tiroidă şi hipofiză

Lotul		Media lungimii în cm	Diferenţa mediilor
I	Grefă de hipofiză de la embrionii trataţi cu tiroxină	6,40±0,166	1,10
II	Grefă de hipofiză de la embrioni martori	5,30±0,140	1,10
III	Fără grefă	7,05±0,145	0,63
IV	Grefă de tiroidă de la embrioni trataţi cu tiroxină	2,35±0,110	0,72
V	Grefă de tiroidă de la embrioni martori	1,63±0,065	0,72
VI	Fără grefă	7,52∓0.160	5,17

[1]) E. s. = eroare standard.

Nu s-au obţinut variaţii semnificative pentru nici unul din elementele studiate biochimic.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Glandele endocrine embrionare se ştie că funcţionează de la o anumită perioadă şi sînt indicii că ar secreta substanţe cu proprietăţi asemănătoare hormonilor glandei respective adulte.

Astfel, tiroida embrionului de găină captează iodul radioactiv din a 10-a zi de incubaţie (1) şi grefarea ei la mormolocul de broască produce metamorfoza (5).

Hipofiza embrionară pare să secrete hormoni tireotropi din ziua a 10-a, deoarece grefarea unei hipofize de embrion de această vîrstă, pe membrana corioalantoidă a unui alt embrion provoacă activarea tiroidei acestuia. J. B. Trumell şi F. F. Brayer (10) au arătat că sub influenţa hormonului tireotrop, tiroida embrionului de 10 zile fixează mai mult iod decît a celor de control.

După date personale, activitatea tireotropă a hipofizei embrionului de găină de 10 zile se poate pune în evidenţă şi prin metoda Voitkevici-Kabak, de scurtare a intestinului de mormoloc.

Dozele de tiroxină administrate de noi ar fi putut produce o inhibiţie a hipofizei, aşa cum se întîmplă la animalul adult, cu insuficienţa secreţiei tireotrope şi secundar, cu scăderea secreţiei tiroidiene.

Din datele expuse, reiese că hipofiza embrionilor trataţi cu tiroxină produce o scurtare a intestinului mormolocilor cu 15,6% mai mică decît aceea produsă de hipofiza embrionilor netrataţi.

Cum acţiunea de metamorfoză se produce prin intermediul tiroidei, stimulată de hormonul tireotrop din grefă, se poate deduce că activitatea tireotropă a hipofizei embrionilor trataţi cu tiroxină este mai mică decît la embrionii martori.

Activitatea tireotropă este scăzută prin insuficienta secreţie a hormonului tireortop, aceasta însoţindu-se şi de o activitate tiroidiană scăzută (Belloiu, Holban, Săhleanu). Cercetările lui J. B. Trumell şi F. F. Brayer pledează în acelaşi sens.

Am încercat să lămurim prin studiul evoluţiei fosfatazei alcaline din creierul embrionilor trataţi, dacă inhibiţia hipofizei se produce printr-o acţiune directă a tiroxinei asupra hipofizei sau asupra sistemului nervos central. Lipsa oricărei variaţii semnificative a fosfatazei alcaline din creierul embrionilor trataţi ne face să respingem ideea unei intoxicaţii a celulei nervoase. În experienţele noastre, în care am administrat medinal sodic — substanţă cu acţiune electivă asupra celulei nervoase — la embrionii de găină, am obţinut curbe ale fosfatazei alcaline la un nivel mai scăzut decît la cei de control.

Lipsa de modificări semnificative ale fosfatazei şi mineralelor din os ne arată că atît compoziţia chimică a osului, cît şi procesul de mineralizare, nu au fost modificate în faza embrionară.

Este interesant faptul că inhibiţia hipofizară embrionară constatată nu se răsfrînge asupra dezvoltării embrionului însuşi, nici morfologic, nici biochimic.

A. Vidal (11) obţine tot cu tiroxină, o întîrziere în diferenţierea tiroidei embrionului de pui, pînă în ziua a 17-a, după care dezvoltarea se face rapid, astfel încît la termen, aspectul este normal.

În clinica umană, avem ocazia să vedem cazuri de nanism la copii fără antecedente patologice, născuţi la termen, cu greutate normală. Ce poate oare determina o astfel de anomalie? Este probabil că inhibiţia embrionară creează un potenţial patologic pentru viaţa extraembrionară, fără a avea răsunet manifest asupra celei embrionare.

Există experienţe (2) care dovedesc că decapitarea embrionului nu influenţează cu nimic creşterea. S-ar putea ca inhibiţia intraembrionară să realizeze o limită de funcţionare scăzută, care să ducă la o epuizare rapidă în timp şi de aceea, în viaţa embrionară să nu se manifeste evident, dar care să poată fi decelată prin teste fiziologice mai fine. Este posibil ca hormonii embrionari să nu aibă acelaşi rol ca cei adulţi, embrionii utilizînd hormonii materni (la mamifere) sau cei depozitaţi în ou (la păsări), iar glandele endocrine să aibă roluri morfogenetice speciale, caracteristice acestei epoci de dezvoltare, astfel că o deficienţă glandulară embrionară să nu ducă la modificările la care ne-am aştepta prin analogie cu animalele adulte, dar modificarea potenţialului lor funcţional să se manifeste mai tîrziu, printr-un tablou patologic special.

Dezvoltarea este un proces neîntrerupt care se continuă şi în viaţa extraembrionară. Un factor poate interesa o glandă sau un alt organ — în viaţa embrionară — fără să producă modificări aparente în această perioadă, ci numai în evoluţia ulterioară a individului. Noţiunea de potenţial biologic al organelor ni se pare deosebit de interesantă şi ar putea explica multe din aşa-numitele probleme legate în patologie de noţiunea de teren. De ce la menopauză o femeie face o insuficienţă tiroidiană şi alta o hipertiroidie? De ce un individ face o psihoză de reacţie de tip depresiv sau altul de tip maniacal? Desigur, acest potenţial biologic ţine de o serie de factori, printre care: ereditatea, condiţii de dezvoltare, patologia acestei dezvoltări, condiţiile de mediu etc. Este interesant de reţinut că potenţialul ereditar constituie o componentă — încă desigur modificabilă. Potenţialul de dezvoltare ulterioară poate fi schimbat foarte mult prin acţiunea unor factori diferiţi asupra embrionului.

Cunoscînd modul de răspuns la diferiţi factori, cu acţiune intraembrionară, putem să dirijăm dezvoltarea. De asemenea, putem înţelege patogenia unor tulburări mai tardive şi să efectuăm o profilaxie raţională cel puţin în unele cazuri. Dificultatea constă în faptul că, deşi unele tulburări apar în viaţa extraembrionară, procesele se produc intraembrionar şi profilaxia — pentru a fi eficientă — trebuie făcută în această perioadă, cînd nu avem încă simptome clinice; problema ar fi deci a depistării la timp. Pornind de la interpretări experimentale asupra factorilor patogenici şi asupra răsunetului lor în funcţia organelor embrionare, va trebui să găsim mijloace de control de ordin fiziologic, care să ne per-

mită acționarea corectă și la timp. Aceasta este, de altfel, și interesul practic pe care-l acordăm acestei probleme.

Revenind la nanismul tiroxinic, se pune întrebarea dacă numai inhibiția hipofizară prin tiroxină îl poate realiza. Desigur, şi alţi factori pot duce la acelaşi lucru: o infecție microbiană sau virotică, o tulburare circulatorie, o substanță medicamentoasă etc.

Credem că este potrivit să cităm lucrările lui Fishman, Evans și Roy-Allen, care afirmă existența unei dependențe strînse între hormonul de creştere şi cel tiroidian, primul fiind răspunzător de creștere, celălalt de diferențiere.

Faptul că sindromul clinic corespunzător hipertiroxinemiei cu nanismul descendenților nu este cunoscut, se explică prin aceea că Basedow-ul nu este o condiție prielnică gestației, ba mai mult, în genere, pe baza antagonismului tiro-ovarian se produc rar sarcini. La aceasta se adaugă faptul constatat de noi în cercetările făcute pe mamifer (7) că tiroxina are un efect abortiv.

Unul dintre noi (C. I. Parhon), cercetînd descendenții basedowienilor, a întîlnit un caz de idioție, la care s-a găsit o îngroșare mare a calotei craniene, și alte cazuri în care descendenții prezentau distrofii endocriniene sau aveau o sensibilitate pentru tuberculoză.

În statistica lui O'Bell (6) nu se cercetează decît copiii în momentul nașterii.

Deoarece credem că orice factor, care ar inhiba hipofiza embrionului, nu numai tiroxina, ar putea duce la același rezultat, va fi interesant să creem, experimental, diferite tipuri de inhibiție hipofizară, spre a vedea în ce limite se poate realiza sindromul.

Faptul că glicogenul hepatic, care este scăzut cu aproximativ 30% în ziua a 16-a de incubație, nu prezintă o variație semnificativă față de martori la ecluziune, se datorește probabil încetării tratamentului în ziua a 17-a și totodată posibilității de revenire a glicogenului în ultimele zile.

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВРОЖДЕННОГО ТИРОКСИНОВОГО НАНИЗМА

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Изучается гипотеза гипофизарного происхождения экспериментального врожденного тироксинового нанизма, осуществленного у курицы путем внутризародышевой обработки.

Применялся тест Войткевича-Кабака (укорочение тонкой кишки головастика), и производилась подсадка щитовидной железы и гипофиза зародышей, обработанных тироксином. Было получено укорочение соответствующей кишки на 10,45 и 15,60%, менее выраженное, чем

у животных, которым произвели такие же подсадки от необработанных зародышей.

Этот факт указывает на гипофизарно-тиреоидное торможение.

Результаты, выраженные статистически, являются данными, имеющими большое значение.

Определение щелочной фосфатазы в мозгу обработанных зародышей ие выявило измеиеиий по сравнению с контролем.

Определение фосфора и клеточной фосфатазы в костях ие выявило иикаких колебаний.

Обсуждаются полученные результаты, и ставится вопрос о биологическом потенциале оргаиов, на которые можно влиять посредством внутризародышевых вмешательств, так чтобы эффект выявлялся на вародыше исключительно при помощи очень чувствительных физиологических тестов. Этот эффект проявляется ясно позже.

RECHERCHES PORTANT SUR LA PATHOGÉNIE DU NANISME THYROXINIQUE CONGÉNITAL EXPÉRIMENTAL

RÉSUMÉ

L'auteur cherche à vérifier l'hypothèse de l'origine hypophysaire du nanisme thyroxinique congénital expérimental, obtenu par traitement intra-embryonnaire chez la Poule.

Il a appliqué le test de Voïtkévitch-Kabak, consistant en un raccourcissement de l'intestin grêle du têtard, et a implanté la thyroïde et l'hypophyse des embryons traités à la thyroxine, obtenant de cette manière un raccourcissement de l'intestin, de 10,45% et respectivement, de 15,6%, par rapport aux témoins auxquels on avait greffé les mêmes implants d'embryons non traités.

Ce fait met en évidence une inhibition hypophyso-thyroïdienne.

Les résultats, exprimés sous la forme statistique, indiquent des données très significatives.

Le dosage de la phosphatase alcaline dans le cerveau des embryons traités n'a pas mis en évidence de modifications comparativement aux témoins.

Le dosage du P et de la phosphatase cellulaire dans les os n'a pas révélé de variations.

L'auteur discute les résultats obtenus et pose le problème du potentiel biologique des organes qui pourraient être influencés par l'intermédiaire des interventions intra-embryonnaires, cet effet n'étant pas apparent mais pouvant être décelé par des tests physiologiques très sensibles. Cet effet apparaît ultérieurement.

BIBLIOGRAFIE

1. Blanquet P., Stoll R. et Capot L. L., *Sur l'activité des thyroïdes d'embryon de poulet étudiée dans l'oeuf marqué par l'administration de radio-iode à la poule,* C. R. Soc. Biol., 1952, t. CXLII. nr. 13—14, p. 1103.

2. J o s t A., *Sur le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle du lapin*, în *Colloques internationaux du Centre national de la recherche scientifique*, Allen, Paris, 1950.
3. — *Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surénales de l'embryon de lapin*, C. R. Soc. Biol., 1948, t. CXLII, p. 273.
4. K a b a k I. M., *Praktikum po endokrinologhii*, Sovetskaia Nauka, Moscova, 1945.
5. M o o r e J., *The role of the foetal endocrine glands in development*, J. clin. Endocr., 1950, vol. 10, nr. 18, p. 946.
6. O'B e l l G., *Hyperthyroidism, pregnancy and thiouracil drugs*, J.A.M.A., 1950, vol. 144, nr. 15, p. 1223.
7. P a r h o n C. I., A l b u N. şi B ă l ă c e a n u M., *Observaţii făcute în cercetări în curs privind acţiunea tiroxinei asupra embriogenezei la mamifer*. Studii şi cercetări de endocrinologie, 1954, t. V, nr. 1—2, p. 261.
8. — *Acţiunea parathormonului asupra dezvoltării embrionare la găină*, Studii şi cercetări de endocrinologie, 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 79.
9. S t o l l R. et B l a n q u e t P., *Sur l'activité des thyroïdes de l'embryon de poulet étudiée à l'aide de* I^{131}, Ann. Endocr., 1952, t. XIII, nr. 4.
10. T r u m e l l J. B. a. B r a y e r F. F., *Factors ad journing the development of the chick embryo thyroid. Determination of the time at which* I^{131} *collection begins*, J. clin. Endocr., 1953, t. 13, p. 88.
11. V i d a l A., *Influence de la thyroxine sur le développement de l'embryon de poulet*. Ann. Endocr., 1953, t. XIV, nr. 3.

CERCETĂRI DE MORFOLOGIE

PRIVIRE MORFOLOGICĂ DE ANSAMBLU ASUPRA MODULUI DE A REACȚIONA ȘI ASUPRA ANATOMIEI PATOLOGICE GENERALE A GLANDEI TIROIDE *

După ce am studiat morfologia glandei tiroide în diferite condiții fiziologice, experimentale, patologice etc., credem că este necesar să aruncăm o privire de ansamblu și asupra principalelor modificări ce le pot suferi diversele părți constitutive ale acestui organ în diferite împrejurări.

Vom începe prin a studia variațiile pe care glanda le poate suferi din punct de vedere al volumului, greutății, colorației, pentru a studia apoi aspectul microscopic al veziculelor tiroidiene (peretele epitelial și conținutul foliculilor), al țesutului epitelial și conjunctiv interstițial, al vaselor sanguine și limfatice, și în sfîrșit al nervilor intratiroidieni.

Modificările de volum și de culoare ale glandei tiroide. Volumul acestui organ este mărit în diferitele forme de gușă, inclusiv cea basedowiană, în care mărirea este însă mai puțin însemnată decît în gușa endemică. Glanda este de asemenea mărită în tumorile tiroidiene și în mai mică măsură în stările congestive ce apar la pubertate, perioada menstruală, graviditate, menopauză, ca și în cursul unor boli contagioase.

După Ukita (1919) s-ar observa, și o hipertrofie a tiroidei la descendenții iepuroaicelor etiroidate în primele zile ale sarcinii.

Reamintim de asemenea hipertrofia tiroidiană care însoțește adeseori tumorile uterine.

Eforturile musculare, vocale etc., pot să mărească, cel puțin în mod trecător, volumul glandei tiroide.

Tiroida este mărită frecvent la unii alienați ca maniacii, melancolicii, delirantii cronici, în unele cazuri de demență precoce, psihoză pelagroasă. Aceeași modificare se constată și în unele afecțiuni neurologice, ca sindromul lui Parkinson, miastenie, unele amiotrofii etc., ca și în unele cazuri de distrofii ca : acromegalia, gigantismul, unele cazuri de sindrom Dercum, osteomalacie, diabet zaharat.

---

* În colaborare cu M. Goldstein, în *Traité d'endocrinologie*, vol. I, Iași, 1923.

Volumul glandei era mărit și într-un caz de diabet insipid pe care unul din noi l-a studiat cu L. Ballif (1923).

Scăderea dimensiunilor glandei se observă uneori ajungînd pînă la absența completă, în mixedem. În alte afecțiuni, acest fenomen este mai puțin marcat, cum ar fi la unii suferinzi de: infantilism, tulburări distrofice pluriglandulare, senilitate, obezitate, osteomalacie, în unele dermatoze ca sclerodermia precum și în unele afecțiuni nervoase sau mintale ca: melancolia, confuzia mintală, demența precoce, epilepsia, sidromul Parkinson, precum și la cei expuși influenței temperaturilor ridicate (Hart 1922) etc.

Amintim de asemenea că volumul glandei este mai mic la japonezi (Oseki (1910), Horisawa (1919), Fukushima (1922)). Volumul glandei, în raport cu al corpului, variază și în funcție de specia animală.

Variațiile ponderale merg, în general, paralel cu variațiile volumetrice deși paralelismul nu este absolut. Această absență, a paralelismului, se explică prin variațiile de structură de la o glandă la alta.

Din acest punct de vedere, vom aminti diferențele pe care le găsim între cifrele medii date de autorii francezi și cei germani, cifre care sînt superioare la cei din urmă.

Variațiile de volum, formă și număr ai foliculilor tiroidieni. Volumul veziculelor este mărit în gușile coloide, după administrarea iodurilor, preparatelor tiroidiene, alcoolului și la animalele cu fistule biliare, după nefrectomie, în unele cazuri de infecții acute. Aceeași modificare o întîlnim, destul de frecvent, în unele cazuri de manie, demență senilă, acromegalie etc.

Cantitatea de coloid vezicular crește la temperaturi mari și scade la temperaturi joase (Moills (1922)).

Se observă, dimpotrivă, o scădere de volum a veziculelor, la animalele tratate cu preparate hipofizare și fenomenul pare cu atît mai clar cu cît tratamentul a fost mai prelungit.

Se determină fenomene analoge la animalele tratate cu preparate de paratiroide. Se întîlnesc, adeseori, foliculi mici în atrofia senilă a organului în unele cazuri de mixedem, infantilism, reumatism cronic, melancolie, pelagră etc.

Se găsesc de asemenea foliculi atrofici în țesutul conjunctiv care formează capsula nodulilor chistici a tiroidelor strumoase. Volumul foliculilor este, bineînțeles, mic în viața fetală sau la animalele tinere. Foliculi mici au fost observați și în timpul gravidității.

Numărul foliculilor, pe aceeași suprafață, variază după dimensiunile lor și în funcție de abundența țesutului epitelial și conjunctiv interstițial.

În ce privește forma lor aceasta este, mai mult sau mai puțin, rotunjită la animalele tinere sau în timpul vieții fetale și în cazurile în care foliculii au dimensiuni mici (această regulă nu are însă nimic absolut). Același lucru se întîmplă și la unele specii de animale cum ar fi de pildă pisicile.

La alte specii, cum ar fi cîinele și cobaiul, veziculele sînt poliedrice, chiar dacă sînt numeroase și destinse de coloid (presiune reciprocă).

Se observă vezicule festonate, polimorfe, în glandele basedowienilor, hiperplazice după ablații parțiale la animalele timectomizate, în tiroidele unor bolnavi care au suferit de infecții, în unele cazuri de manie etc. Celulele peretelui folicular pot fi înalte „cilindrice“ sau mai bine zis „prismatice“, cubice sau turtite, endoteliforme.

Se observă foliculi cu celule înalte sau cel puțin cubice, în glandele hiperplazice ale basedowienilor sau după ablații parțiale ale organului, în tiroida fetală, la noul născut, după timectomie, în unele cazuri de manie, melancolie etc., în timpul epocii metamorfozei amfibienilor (Mayerowna 1922).

Se observă de asemenea în nodulii regenerativi din unele cazuri patologice.

S-a constatat acest aspect nodular succedînd alimentației bogate în albuminoide la animalele hrănite cu multă carne, după administrarea de mari cantități de iod sau de grăsimi halogenate, după administrarea de preparate paratiroidiene, hipofizare, adrenalină etc.

Epiteliul turtit se observă mai ales în tiroidele cu ectazie foliculară cum ar fi în gușă, după nefrectomie, la animalele în perioada hibernației, în inaniție, la copii atrepsici, după tratamentul cu iod sau preparate tiroidiene, la animalele hipofizectomizate sau tratate cu extract splenic sau renal, în asfixia experimentală, la animalele cu fistule biliare etc.

De altfel se înțelege, că modificările de volum ale celulelor pot să se întîlnească nu numai în diferitele stări menționate, dar chiar la același animal, în legătură cu stări diferite ale funcției celulare. Putem găsi o celulă înaltă sau cubică în perioada de mare activitate funcțională și redusă de volum, cîteva ore mai tîrziu.

Se poate face aceeași remarcă în ceea ce privește *bogăția în granulații sau în plasmosomi a coloidului celular.* Cu acest prilej reamintim marea cantitate de granulații lipoidice în tiroidele senile și uneori în cele provenind de la suferinzi de afecțiuni cronice (cancer, leucemie, pelagră) sau din infecții (în special tuberculoza).

Am văzut că, după Edheim, aceste granulații sînt absente la făt și nu se constată decît la jumătate din nou născuți. Cu toate acestea Livini (1922) le-a observat și la embrionii lungi de 86 mm.

După Haeberli (1916) grăsimile din tiroidă la indivizi tineri sînt, mai ales, grăsimi neutre. La cei în vîrstă predomină aceleași lipoide găsindu-se și esteri de colesterină, dar niciodată colesterină liberă.

Bogăția în granulații fucsinofile a fost notată în timpul sarcinii, după injectarea de bilă sau acizi biliari. După injecția de urină umană, Galeotti a observat creșterea numărului plasmosomilor coloidali ai celulelor.

De cele mai multe ori, înmulțirea granulațiilor fucsinofile și a corpusculilor coloizi sînt paralele. Autorul citat a observat acest fenomen după injectarea de creatină, xantină și produși de putrefacție. Alți autori au observat același fapt în unele infecții, în intoxicația alcoolică, după extirparea glandelor suprarenale, a rinichilor, a splinei, a pancreasului.

Remarcăm că Cowdry (1922) care a studiat variaţiile aparatului lui Golgi în celulele tiroidiene constată că acestea îşi dirijează secreţia spre interiorul foliculului sau spre vasele interfoliculare, în funcţie de locul ocupat de acest aparat.

Volumul şi forma nucleilor se modifică paralel cu al celulelor. Ei sînt rotunzi sau ovalari în celulele cubice sau prismatice, turtiţi în celulele de tip endotelioid. În stările de degenerescenţă celulară se observă nuclei palizi, veziculari sau ratatinaţi şi picnotici.

Reamintim aici, originea nucleară a granulaţiilor fucsinofile şi adăugăm că s-au observat rareori cariochineze în celule tiroidiene (de pildă după extirpări parţiale).

Recent, Constanţa Ştefănescu-Parhon şi unul din noi am observat nuclei bilobaţi, sau chiar trilobaţi în unii foliculi tiroidieni la un animal injectat cu lipoizi orhitici. Cantitatea mică de cromatină sau chiar dispariţia ei în aceşti nuclei, nu fac să se presupună procese cariochinetice. Se pare că ar fi vorba de diviziuni directe ale nucleilor.

Consistenţa coloidului poate fi scăzută sau crescută. În primul caz această substanţă se colorează mai slab şi poate lua un aspect reticulat sau spumos. Consistenţa diminuată a coloidului se observă în tiroidele fetale, basedowiene (tiromucina lui Lenaut), după extirparea parţială a glandei sau chiar în unele infecţii sau intoxicaţii.

Consistenţa este mărită, mai ales în foliculii cu coloid bazofil, hematoxilinofil „cromofil" sau mai bine zis hipercromofil despre care vom vorbi în cele ce urmează.

Aspectul conţinutului folicular poate fi granulos (pe secţiunile fixate şi colorate). Relativ rar, granulaţiile adevărate.pot fi, mai mult sau mai puţin bazofile, însă corpusculi bazofili regulaţi sau neregulaţi ca formă se observă destul de frecvent. Am observat granulaţii bazofile într-un caz de ligatură a venelor tiroidiene la cîine.

În ceea ce priveşte coloraţia conţinutului foliculilor am spus că fixează de obicei coloranţi acizi (eozină, acid picric etc.), mai mult sau mai puţin puternic, în funcţie de gradul de diluţie. Noi am observat că, aşa cum se întîmplă în cazul coloidului granulos, poate fixa şi coloranţii bazici.

Acelaşi fenomen se produce în cazul unei forme speciale de coloid cu consistenţă mai mare decît cea obişnuită, şi pe care unii autori (Claude şi Blanchetière) îl desemnează sub numele de coloid bazofil. Noi l-am desemnat adeseori sub numele de coloid hematoxilinofil. Buscaïno studiind modul în care această substanţă se comportă faţă de numeroase substanţe colorante, a propus numele de coloid cromofil. Coloidul normal este însă, în general, mai mult sau mai puţin cromofil şi cum unii autori admit şi o secreţie cromofilă a glandei tiroide al cărei amestec cu secreţia cromofobă ar da coloidul normal, credem că este mai bine să numim coloidul, despre care este vorba, *hipercromofil*.

După Buscaino, cu soluţiile de eozină, safanină, fucsină bazică, tionină, albastru de toluidină, fucsină acidă, roşu neutru, albastru de Nil, verde lumină, dahlia, auranzia, portocaliu Bordeaux, hematoxilină, verde de metil, albastru de metilen, coloraţia coloidului hipercromofil se deose-

beşte net de preparate prin afinitatea tinctorială mai mare pentru substanţa întrebuinţată.

Această formă de coloid pare să fie de natură patologică. Ea este rară la animalele pe care se experimentează de obicei, pe cînd la om se observă în cele mai diferite boli. Astfel, o găsim frecvent la alienaţi, mai ales la epileptici, pelagroşi, paralitici generali etc. Se observă de obicei şi la melancolici, maniaci, demenţi senili, schizofrenici, deliranţi cronici, alcoolici, în infecţii diferite (mai ales în tuberculoză), în tiroida senilă, în emfizemul pulmonar, ocluzia intestinală, sindroamenele pluriglandulare, tumori hipofizare şi după injectarea unor substanţe lipoidice.

Noi am observat-o de asemenea în asistolie, ceea ce ne-a făcut s-o considerăm ca fiind rezultată dintr-o hemoragie foliculară. Într-o lucrare cu Mateescu şi Ţupa (1913) unul din noi a atribuit o origine celulară acestei substanţe. Într-o comunicare (1916), în colaborare cu Eniu, conchideam că hematiile revărsate în interiorul foliculilor au un rol esenţial în formarea acestei substanţe, ceea ce s-a confirmat ulterior, în urma unor numeroase observaţii făcute cu Stocker (1919—1920).

Într-adevăr, se pot urmări toate glandele de evoluţie de la hemoragia recentă, cu coloraţia normală a hematiilor, şi pînă la coloidul bazofil, hematoxilinofil sau hipercromofil perfect omogen. În sfîrşit, în ultimul timp, unul din noi, cu M. Derevici, a reuşit să producă experimental la cîine, aspectul de hematii bazofile şi coloid hipercromofil prin strivirea glandei tiroide cu pensa hemostatică.

Gutknocht este singurul autor care, după cîte ştim, a căutat să atribuie un rol hematiilor în constituţia unor forme a coloidului tiroidian.

Deşi această substanţă pare patologică, frecvenţa sa este atît de mare încît nu ni se pare absurd de a ridica ipoteza că, cel puţin în unele cazuri, ea reprezintă mai degrabă o reacţie a organismului — un fel de menstruaţie interfoliculară — decît un proces patologic în sensul strict al cuvîntului.

În orice caz trebuie să ne întrebăm dacă aceasta nu poate modifica într-un sens determinat funcţia glandei, introducînd elemente chimice noi (fierul) în coloidul tiroidian.

Reamintim de asemenea că Buscaīno observă, în unele cazuri, că substanţa coloidă a veziculelor se colorează în roşu galben în loc de albastru pe secţiunile colorate cu hematoxilină, Delafield sau Sudan III. El dă acestei varietăţi de coloid numele de coloid sudanofil.

O alterare destul de frecventă constă în descuamarea celulelor şi căderea lor în conţinutul foliculilor. Aceste celule în funcţie de momentul descuamării şi de starea lor îşi păstrează forma şi structura sau se măresc şi se umflă probabil prin imbibiţie cu substanţa coloidă sau cel puţin cu apa din aceasta. Procesul de imbibiţie a celulelor, ne-a părut să preceadă în multe cazuri momentul descuamării lor. Protoplasma lor se colorează mai puternic decît în mod normal. Nucleul poate fi picnotic. Celulele „coloide" ale lui Langendorff, cel puţin în unele cazuri, pot fi interpretate, uneori ca rezultînd din acest proces.

Celulele descuamate pot avea o consistenţă granuloasă, în orice caz, adeseori sînt extrem de bogate în granulaţii lipoidice.

Uneori procesul de descuamare celulară este atît de intens, încît schimbă complet aspectul glandei. Acest fenomen se observă în peritonita purulentă la animalele de experiență.

Descuamarea celulară apare în împrejurări destul de numeroase. Nu este rară în infecții. După cum remarcă Takenchi (1919) tiroida simplă descrisă de Quervain, care constă mai ales în descuamarea celulelor epiteliale cu reducerea coloidului, este departe de a apărea numai în infecții. Ea este, după acest autor, mai puțin marcată în febra tifoidă și spirochetoza icterohemoragică decît în bolile cordului și ale vaselor mari, în afecțiunile renale, ciroze și cancerul hepatic.

S-a observat această alterare și în intoxicații (cum ar fi alcoolismul), după hepatectomie, în unele distrofii ca sindroamele pluriglandulare etc.

Cu toate acestea leziunea ne pare mai puțin frecventă decît hemoragia foliculară cu colorația bazofilă a hematiilor.

În mai multe lucrări am avut impresia că hematiile bazofile au fost luate drept celule descuamate.

Trebuie să remarcăm de asemenea că descuamarea celulară pare adeseori să reprezinte a leziune *post mortem*. După Marine (1915) autoliza determină în cîteva ore descuamarea celulelor iar noi am observat acest lucru pe secțiuni dintr-o glandă care a fost în prealabil lăsată în apă distilată. Aceste leziuni lipseau pe secțiunile din piesa aceluiași organ fixate imediat în formol.

În unele cazuri se întîlnesc cristale în cavitatea veziculelor, variabile ca formă, dimensiuni și natură chimică.

Trebuie să menționăm în primul rînd cristalele octaedrice de natură proteică. Günther (1896) a constatat că aceste formații dau reacția lui Millan, a lui Fröhden și a biuretului. Buscaïno (1914) a găsit de asemenea pozitive reacțiile: xantoproteică, a lui Millan, a lui Liebermann-Würster și a lui Axenfeld (cea a lui Adamkiewicz rămînea negativă). Din aceste cercetări autorul italian a conchis asupra naturii proteice a acestor cristale care conțin și alți radicali, de pildă radicali aromatici cu structură oxifenilică. Acestea se colorează în albastru închis cu albastru de Nil pe secțiunile făcute la microtomul de congelație (piese fixate în formol). Pe aceleași secțiuni se colorează în roșu-violet cu hemalaun-eozină, în brun cu van Gieson și în negru cu metoda lui Wergert pentru mielină.

Buscaïno le-a găsit mai ales la epileptici, paralitici generali, și demenții senil. Acest autor le consideră ca fiind legate de o tulburare a funcției tiroidiene și le atribuie o oarecare importanță în patogenia epilepsiei.

Se întîlnesc și în unele cazuri de manie, melancolie, demență precoce etc. Noi le-am constatat recent într-un caz de psihoză pelagroasă. Isenschmid (1910) pe 106 tiroide de copii (pînă la 15 ani) nu a găsit cristale octaedrice decît în două cazuri: la un copil de 8 ani mort în urma unor arsuri și la unul de 15 ani mort de o meningită tuberculoasă. Acest autor le considera ca formații de oxalat de calciu, dar după reacțiile lor tinctoriale Clerc și Buscaïno, cred că este vorba totuși de cristale proteice.

In alte cazuri, provenind de la indivizi din aceeași regiune, morți (între 15 și 25 ani) de tuberculoză (pulmonară, meningee sau peritoneală), leucemie, endocardită, coree, embolie, s-au găsit într-un mic număr de foliculi cristale octaedrice. C l e r c (1912), pe un număr de 83 glande examinate, a găsit în 10 cazuri cristale octaedrice. Tiroidele proveneau de la indivizi de peste 50 de ani originari din Kiel, Berlin și Berna.

Alte substanțe cristaline au fost găsite în unele tiroide. Astfel G ü n t h e r (1896) într-o tiroidă (de proveniență necunoscută) a găsit cristale, de formă complicată, solubile în acid clorhidric. K r a u s (1913), într-un caz de adenom tiroidian la o femeie de 37 de ani, a găsit mici formații eliptice care după rezultatul examenului micro-chimic ar fi formate din fosfat de calciu.

M ü l l e r (1896) a descris de asemenea sferocristale în cîteva cazuri de gușă parenchimatoasă. G i e r k e (1909) a găsit în coloidul tiroidelor neoplazice formații rotunde sau ovalare conținînd calciu care după decalcificare aveau o structură concentrică și dădeau reacția cu albastru de Prusia (prezența fierului).

L a n g h a n s (1907) a găsit mici concrețiuni cu structură concentrică, rotunde sau ovale într-un caz de papilom tiroidian, și Z u l l i g, în astfel de cazuri, a găsit concrețiuni de carbonat de calciu cu acumulări de hemosiderină (B u s c a ï n o 1914)

B u s c a ï n o (1914) a întîlnit în unele tiroide neneoplazice cristale birefringente de formă cubică, prisme cu bază rombică, bastonașe dreptunghiulare, poliedre cu 12 fațete, din care 4 dreptunghiulare și 8 triunghiulare. Aceste cristale se văd mai detaliat la microscopul polarizator.

Se întîlnesc de asemenea fragmente de cristale, incrustații (sau incluzii), mici mase cristaline în cristale mai voluminoase, cvasi-incrustații etc.

Aceste cristale se dizolvă în acid clorhidric și azotic; în acid sulfuric se transformă într-o masă de cristale minuscule alungite; acidul acetic nu le modifică. Cu hidrat de sodiu (40%) și hidrat de potasiu (50%) ele se transformă într-o masă granuloasă păstrînd o ușoară birefringență. Hidrogenul sulfurat este inactiv ca și clorura de amoniu și amoniacul. Studiind și celelalte reacții (după tehnica lui J u n g f l e i s c h), B u s c a ï n o conchide că este vorba de cristale care conțin calciu. Faptul este confirmat de reacția lui Kossa (cristalele se înnegresc dacă păstrăm secțiunile 1—2 ore într-o soluție de nitrat de argint 3%) și că la un obiectiv mai mare apar foarte fine granulare. Cristalele astfel înnegrite se dizolvă în amoniac. Cele netratate cu nitrat de argint sînt de asemenea solubile într-o soluție concentrată de clorură de magneziu la cald (70°).

Autorul conchide, din toate cercetările sale, că aceste cristale de formă variabilă și diferite ca aspect, sînt cristale de oxalat de calciu.

Se mai pot găsi în coloid cristale lanceolate fusiforme, globulare, mici și birefringente care devin brune prin tratarea cu nitrat de argint și gălbui, tratate cu acid azotic. Ele nu se dizolvă în acid sulfuric sau clorhidric, în soluțiile calde de hiposulfit de sodiu, amoniac sau hidroxid de

potasiu 50%; de asemenea, nu sînt modificate de acidul diazobenzen-sulfuric sau ninhidrină etc.

Autorul exclude natura amino-acidă a acestor cristale care nu sînt nici cristale de tiroxină, cistină, acid uric, hipuric sau xantină. Ele sînt de natură organică, insuficient precizată și au fost găsite de B u s c a ï n o (1914) într-un caz de Basedow.

Reamintim aici prezența cristalelor de hemoglobină în foliculii tiroidieni și în unele condiții experimentale.

Țesutul epitelial intervezicular se găsește în mod fiziologic foarte dezvoltat la făt și animalele tinere. El ar juca, după W ö l f l e r, un rol important în dezvoltarea adenoamelor tiroidiene. Dar ne pare că acest țesut poate fi remaniat pe seama epiteliului vezicular, în condiții variabile. Epiteliul intervezicular a fost găsit mai dezvoltat după tiroidectomie parțială, paratiroidectomie, sindroame pluriglandulare, sindrom Basedow, după ablația parțială a creierului etc.

Modificările țesutului conjunctiv. Acest țesut, puțin abundent între foliculi în stare anormală, este mai abundent între lobuli tiroidieni și poate fi foarte bogat reprezentat în unele cazuri patologice. Este vorba, cel mai adeseori, de un țesut fibros, dens, sărac în nuclei, puternic colorabil, mai ales prin metodele elective ca de exemplu van Gieson.

P e r r i n de la T o u c h e și D i d e (1906), care au consacrat o lucrare interesantă problemei sclerozelor tiroidiene, sînt înclinați să admită că în tunica externă a vaselor este, adeseori, punctul de plecare al sclerozei organului.

În alte cazuri, punctul de plecare pare, după aceiași autori, în țesutul conjunctiv perifolicular. Ei disting o scleroză difuză totală, monoalveolară, peri- și intraaveolară, perilobulară și insulară. Scleroza tiroidiană a fost observată în diferite stări patologice ca: alcoolismul, intoxicația cu fosfor, tuberculoza, senilitatea și, mai ales, demența senilă, unele cazuri de demență precoce, pelagră, unele guși, inclusiv gușa basedowiană, multe cazuri de mixedem, infantilism (de exemplu, infantilismul malaric. D e B r u n (1910), obezitate, osteomalacie, sindroame pluriglandulare, la unii bolnavi cu leziuni cerebrale (hemiplegici, pseudobulbari, unele cazuri de tumori hipofizare etc.).

Țesutul conjunctiv poate fi infiltrat cu substanță coloidă, să prezinte o degenerescență mixoidă sau o infiltrație microcelulară în focare. Coloidul, în cantitate mare, poate face să plezneascä veziculele și să se răspîndească în țesutul conjunctiv formînd veritabile lacuri în interstițiile acestuia.

Fibrele acestui țesut infiltrate, capătă un aspect tumefiat, fasciculele devenind, mai mult sau mai puțin, omogene, hialine etc. Acestui mecanism se datorește, în bună parte, aspectul pe care l-am menționat și care reprezintă degenerescența mixoidă a țesutului conjunctiv. Această alterare se observă, destul de frecvent, în gușă, osteomalacie, infantilism etc.

D i d e și P e r r i n de la T o u c h e (1904) au observat-o într-un caz de melancolie și la o femeie de 76 de ani moartă în urma unei sincope cardiace. Ei susțin că țesutul conjunctiv a suferit o degenerescență specială, în aparență mucoasă dar fără a prezenta reacțiile histologice ale

acestei degenerescențe cu safranină, albastru policrom etc. Acest țesut sensibil, omogen, se colorează puțin în roșu cu violet de Paris.

Degenerescența amiloidă nu pare frecventă în glandă tiroidă (O r t h (1900), P e t e r s (1901), E i s e l b e r g (1904), E d d a S t o f f e l (1910)). Aceasta din urmă nu a găsit în literatură de la 1857, decît 15 cazuri de amiloid al glandei tiroide.

B u s c a ï n o (1904) a constatat, în unele glande, că spațiile interalveolare sînt foarte largi și conțin o substanță amintind, din punct de vedere tinctorial, coloidul sudanofil (colorația roz-gălbuie prin hematoxilină Delafield și Sudan III). Același autor a observat în unele cazuri granulații sau picături colorabile cu tionină, dînd reacția lui Millan și a lui Axenfeld ca și reacția xantroproteică, deci probabil de natură albuminoidă.

Remarcăm de asemenea că în unele cazuri se pot observa în țesutul conjunctiv interstițial celule cu granulații pigmentare sau lipoidice, hematii și macrofage care au înglobat hematiile mai mult sau mai puțin alterate.

P e r r i n de la T o u c h e și D i d e (1894) vorbesc însă și de o degenerescență pigmentară specială pe care o întrevăd în urma observațiilor lor.

O astfel de degenerescență (sau mai degrabă infiltrație) pare a fi existat în mai multe cazuri de sindroame pluriglandulare ca și în infantilismul malaric.

Infiltrația calcară se observă de asemenea cu o oarecare frecvență în glanda tiroidă. Găsim această leziune adeseori în gușă, uneori cu o structură asemănătoare cu cea a țesutului osos-tiroida osoasă. Se constată de asemenea în caz de psoriazis cu reumatism cronic, în cel de mixedem studiat de S e r g e n t (1899) etc.

Țesutul conjunctiv poate conține, uneori, celule adipoase în număr mai mult sau mai puțin mare.

În sfîrșit, se observă în unele cazuri, focare de infiltrație microcelulară constituite din celule ce par de aceeași natură cu limfocitele și din celule plasmatice. Aceste celule infiltrează uneori și peretele vaselor. Uneori această infiltrație este bine circumscrisă formînd adevărați foliculi limfatici. Această alterare se observă cu o frecvență mare în gușa basedowiană, în melancolie, demență precoce, miastenie, sindrom Parkinson, acondroplazie, sindrom Dercum, diabet (B e r g s t r a n d 1922), sifilis etc.

Ea a fost observată și de B a l l e t și E n r i q u e z în tiroida unora din animalele lor hipertiroidizate. Această infiltrație nu are nimic comun, după V o g e l (1914), cu pretinsele formații limfocitare a lui K l o e p p p e l (1910) sau cu „grămezile nucleare" ale lui E l k e s (1903). Ele reprezintă după V o g e l, artefacte determinate prin strivirea parenchimului glandular cu pensa de disecție.

Modificările vaselor sanguine și limfatice ale tiroidei. Vasele sanguine pot prezenta alterări de scleroză, cu degenerescența membranei elastice, îngroșarea muscularei sau degenerescența ei, infiltrația cu săruri calcare etc.

În unele cazuri peretele vaselor este omogenizat și se colorează uni-

form cu hematoxilină. Acest perete poate fixa coloranții lipoizilor, fenomen care probabil este legat de absorbția substanțelor grase din lichidul interstițial, de către acest perete. Acest fenomen l-am observat în tiroida unei bolnave suferind de osteomalacie senilă.

Vasele pot fi infiltrate de limfocite și de plasmocite, ca de exemplu, în unele cazuri de sifilis.

Vascularizația organului poate fi foarte abundentă. Această modificare se constată în sindromul Basedow, în fragmentele restante, în hiperplazie, după tiroidectomie parțială, în unele cazuri de manie, melancolie, paralizie generală, unele infecții (în cele cu anaerobi, P. van Gehuchten (1921) nu a constatat decît o congestie modestă), în cazurile de asistolie etc.

Capilarele abundente și pline cu sînge formează o bogată rețea în jurul foliculilor.

Vasele pot să se rupă și conținutul lor să se răspîndească prin efracția peretelui folicular, în cavitatea veziculelor. Aceste hemoragii foliculare care au un rol atît de important în producerea coloidului hipercromofil, sînt extrem de frecvente. Frecvența lor a fost, în general, necunoscută grație unei schimbări mai mult sau mai puțin rapide a afinității tinctoriale a hematiilor revărsate în foliculi.

Globulele roșii intrafoliculare fixează, mai degrabă, coloranții bazici decît pe cei acizi. Ele se aglutinează și confluează sau își schimbă forma luînd un aspect reticulat.

Hemoragii intrafoliculare se pot observa în epilepsie, paralizie generală, pelagră, demență senilă, manie, melancolie, demență precoce, deliruri cronice, la alte categorii de alienați, în boala Basedow sau Parkinson, în unele boli infecțioase, după strivirea experimentală a glandei tiroide. Cerni (1921) le-a observat după ablația mai mult sau mai puțin completă a creierului la păsări.

În unele cazuri se pot observa limfacite tiroidiene pline cu o substanță amintind coloidul veziculelor.

Pe de altă parte, Renaut este de părere că limfacitele sînt absente sau diminuate în gușa basedowiană.

Alterațiile nervilor tiroidieni. Această problemă este foarte puțin studiată. Bonne (1895) a observat, cu ajutorul metodei lui Golgi, într-o tiroidă basedowiană numeroase terminații perifoliculare care nu păreau să prezinte alterații.

ОБЩИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА СПОСОБ РЕАГИРОВАНИЯ И ОБЩУЮ ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ АНАТОМИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор изучает изменения составных частей щитовидной железы при различных обстоятельствах: физиологических, патологических и экспериментальных.

Производится обзор причин, могущих изменить в одном или в другом направлении объем щитовидной железы, изменения объема, форм и количества ее фолликулов, различный вид ее эпителия, жировой и фуксииофильной зеристости. Обобщаются различные аспекты, которые может представлять коллоид щитовидной железы, и уделяется особое виимание способу образования гиперцианофильного коллоида, происходящего из эритроцитов, проникших из сосудов в фолликулы. Отмечается также десквамация клеток, интервезикулярная эпителиальиая ткань и различные виды кристаллов, которые встречаются в клетках щитовидиой железы.

Изучаются изменения соединительной ткани, в особеиности раличные виды склерозов щитовидной железы, миксоидиая известковая дистрофия и т. д.

В заключеиие описывается изменения сосудов и нервов в щитовидной железе.

VUE MORPHOLOGIQUE D'ENSEMBLE SUR LE MODE DE RÉACTION ET SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DE LA GLANDE THYROÏDE

RÉSUMÉ

L'auteur étudie les modifications des parties constitutives de la glande thyroïde dans différentes conditions physiologiques, pathologiques ou expérimentales.

Il passe en revue les causes qui peuvent modifier le volume thyroïdien dans un sens ou dans l'autre, les variations de volume, de forme et de nombre des follicules thyroïdiens, les diférents aspects de l'épithélium thyroïdien, les granulation lipoïdiques et fuchsinophiles. Il synthétise ensuite les aspects variés que peut revêtir le colloïde thyroïdien et insiste sur le mode de formation du colloïde hypercyanophile qu'il considère provenir des hématies extravasées dans les follicules. Il traite également de la desquamation cellulaire, du tissu épithélial intervésiculaire et des différents types de cristaux qu'on peut rencontrer dans les cellules thyroïdiennes.

L'auteur étudie par la suite les modifications du tissu conjonctif, notamment les différents types de scléroses thyroïdiennes, les dégénérescences myxoïde, calcaire, etc.

Le chapitre finit par un exposé des modifications des vaisseaux et des nerfs de la thyroïde.

ORIGINEA COLOIDULUI CROMOFIL AL GLANDEI TIROIDE; RELAŢIILE ACESTUIA CU HEMORAGIA FOLICULARĂ *

În unele cazuri patologice, glanda tiroidă prezintă vezicule al căror conţinut diferă de cel al foliculilor normali, printr-o colorabilitate mai intensă, ceea ce dă impresia unei substanţe mai consistente decît coloidul normal, precum şi prin reacţii tinctoriale diferite de acelea ale acestuia din urmă. Substanţa se colorează, prin hematoxilină-eozină sau prin fucsină în amestecul lui Gieson, în timp ce coloidul normal prinde eozina sau acidul picric.

Prezenţa acestui coloid cromofil, după cum îl numeşte Buscaïno, este un indiciu de alterare a glandei tiroide. Peretele veziculelor care-l conţin, prezintă, foarte frecvent, diferite grade de alteraţie.

Care este originea şi semnificaţia acestei substanţe? Nimic nu dovedeşte că ar fi vorba de o secreţie specială nici de o simplă modificare în starea fizică a coloidului. Buscaïno găseşte că proprietăţile chimice ale coloidului cromofil se deosebesc, de altfel, de acelea ale substanţei conţinute de obicei în vezicule.

Cu prilejul unei cercetări anterioare unul dintre noi a avut impresia că această substanţă provine, în mare parte, din celulele descuamate şi degenerate.

Am avut ocazia, de a ne da seama foarte limpede de modul de formare a acestei substanţe, de a-i confirma originea celulară şi de a stabili în acelaşi timp că nu celulele descuamate din peretele vezicular, ci hematiile revărsate în foliculi sînt acelea care formează coloidul cromofil.

Era vorba de un caz recent de paralizie generală, cu formă maniacală, căruia i s-au făcut şase injecţii intravenoase de neosalvarsan în dozele de 0,15 la 0,60 g, în interval de o săptămînă. Bolnavul a sucombat cîteva zile după ultima injecţie.

În glanda tiroidă (secţiuni colorate cu hematoxilină-eozină sau cu van Gieson) se observă un număr mare de vezicule conţinînd coloid cromofil, dar faptul cel mai demn de notat este prezenţa unui număr im-

* În colaborare cu Y. Eniu. Publicat în C. R. Soc. Biol., 1916, t. LXXIX, p. 502.

portant de vezicule în care se constată existenţa unei revărsări sanguine precum şi alte vezicule foarte numeroase, care prezintă o întreagă gamă de tranziţie între foliculii cu hemoragie recentă şi aceia conţinînd coloid cromofil caracteristic. Se văd mai întîi hematiile schimbîndu-şi afinităţile tinctoriale, prinzînd hematoxilina sau fucsina, în loc de eozină sau acid picric. Asistăm apoi la aglutinarea lor, la formarea conglomeratelor care se contopesc între ele şi devin omogene, încetul cu încetul. În acest din urmă stadiu se mai poate recunoaşte în mod vag, conturul hematiilor. În sfîrşit, se găsesc vezicule cu coloid bazofil sau cromofil caracteristic.

Credem, aşadar, că putem afirma originea hematică a coloidului cromofil. El este format, mai ales, pe seama hematiilor şi prezenţa lui indică existenţa hemoragiilor foliculare mai mult sau mai puţin vechi.

Evident, nu se poate exclude că hematiile să se fi contopit cu leucocitele revărsate în acelaşi timp sau cu cîteva celule desprinse din peretele vezicular. Se poate chiar ca unele sau altele din aceste celule să fie necesare pentru procesul de transformare al cărui sediu sînt hematiile, prin punerea spre exemplu, în libertate a unui ferment. Coloidul pe care-l conţine vezicula înainte de hemoragie şi plasma sanguină revărsată pot, de asemenea, să contribuie la înlesnirea transformării de care ne ocupăm.

Faptul care ne pare bine stabilit, este rolul determinant ce-l au hematiile în formarea coloidului cromofil.

Astfel este uşor să ne explicăm pentru ce coloidul cromofil poate ocupa complet veziculele, dar se poate găsi şi sub formă de blocuri în foliculi al căror coloid este normal în rest; tot aşa se justifică frecvenţa sa mare în epilepsie şi paralizia generală unde vasodilatarea şi hemoragia sînt procese frecvente (Claude şi Schmiergeld, Parhon, Mateescu şi Ţupa[1]), Buscaïno etc.).

Se înţelege totodată şi motivul alteraţiilor atît de frecvente ale peretelui veziculelor bogate în coloid cromofil.

Recitind descrierea unor tiroide patologice, din lucrările noastre anterioare, am găsit de mai multe ori, coexistenţa, pe aceeaşi secţiune, a veziculelor hemoragice precum şi a foliculilor cromofili.

În cazul nostru se poate presupune că injecţiile de neosalvarsan au favorizat producerea hemoragiilor.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ХРОМОФИЛЬНОГО КОЛЛОИДА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ; ЕГО СООТНОШЕНИЯ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ГЕМОРРАГИЕЙ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Внимание автора было привлечено своеобразным видом гематоксилинофильного (по Бускаино хромофильного) коллоида, указываю-

[1]) C. I. Parhon, Mateescu şi Ţupa, *Nouvelles recherches sur la glande thyroïde chez les aliénés*, L'encephale, 1913, nr. 8.

щим, по-видимому, на его происхождение от клеточного лизиса. Одно наблюдение прогрессивного паралича с многочисленными фолликулярными кровоизлияниями во всех стадиях позволило автору установить главную роль внутрифолликулярной геморрагии в развитии этой разновидиости коллоида и ее образование в особенности за счет эритроцитов. Последние агглютинируются, становятся базофильными, гомогенезируются и образуют гематоксилинофильный коллоид. Очевидно, клетки, отделившиеся от стенки фолликула, и лейкоциты излившейся крови могут также играть при этом некоторую роль.

ORIGINE DU COLLOÏDE CHROMOPHILE DE LA GLANDE THYROÏDE ; SES RELATIONS AVEC L'HÉMORRAGIE FOLLICULAIRE

RÉSUMÉ

L'attention de l'auteur a été attirée par l'aspect spécial du colloïde hématoxylinophile (dénommé chromophile par Buscaïno), aspect qui semble trouver son origine dans la lyse cellulaire. Un cas de paralysie générale, avec hémorragies folliculaires très nombreuses et à tous les stades, a permis à l'auteur d'établir que l'hémorragie intrafolliculaire jouait un rôle principal dans l'apparition de cette variété de coloïde et la formation de ce dernier surtout aux dépens des hématies. Les hématies s'agglutinent, deviennent basophiles, s'homogénéisent et donnent naissance au colloïde hématoxylinophile. Les cellules desquamées de la paroi folliculaire et les leucocytes contenus dans le sang épanché peuvent aussi jouer un certain rôle.

DESPRE MODIFICĂRILE GLANDEI TIROIDE LA ŞOBOLANII TRATAŢI CU EXTRACT DE LIPIDE SUPRARENALE *

În planul nostru general de activitate, sub îndrumarea Consiliului naţional de cercetări, se află şi problema care prezintă, după părerea noastră, un interes capital, problema economiei interne a organelor şi ţesuturilor. Numim astfel totalitatea proceselor care au loc în intimitatea organelor şi ţesuturilor în timpul dezvoltării şi funcţionării lor, în diferitele condiţii fiziologice şi patologice ale organismului etc.

În această ordine de idei, ne-am propus să studiem între alte probleme, modificările ce se observă din punct de vedere morfologic la şobolanii injectaţi cu extractul lipidic de glandă suprarenală, preparat de I. Milcu.

Putem afirma că am constatat în organe, modificări interesante.

De la început am fost impresionaţi de proliferarea insulelor lui Langerhans şi am studiat acest fenomen într-o comunicare recentă.

În comunicarea prezentată astăzi ne ocupăm de modificările glandei tiroide la aceleaşi animale.

Experienţele au fost făcute pe 20 de şobolani de sex masculin, avînd mai puţin de un an şi a căror greutate oscila între 80 şi 100 g. Am împărţit întregul lot în două grupe egale a cîte 10 şobolani fiecare.

Din primul grup la 5 şobolani li s-a injectat timp de 30 de zile extract lipidic suprarenal, în doză de 1 ml la două zile (1 ml este echivalent cu 0,50 g de extract) ; 5 martori.

Din grupa a 2-a, 5 şobolani au fost trataţi 60 de zile, cu aceeaşi cantitate de extract, în acelaşi ritm şi 5 au fost păstraţi ca martori.

Şobolanii supuşi tratamentului au pierdut în prima lună circa 20% din greutatea lor, iar în a doua lună, şobolanii din seria a doua, au recuperat în parte greutatea lor iniţială. S-a observat de asemenea la toate animalele injectate, o sporire a volumului organelor interne, mai ales a ficatului, pancreasului, a gonadelor şi a tiroidei. Timusul este singurul organ la care greutatea a scăzut la toate animalele. În tabelul alăturat redăm rezultatele experienţelor.

---

* În colaborare cu M. Pitiş. Publicat în Recueil d'études médicales. Bucureşti, 1949.

Greutatea glandei tiroide a sporit la toate animalele injectate. La animalele martore, media greutății absolute era de 13,50 mg și raportată la 100 g din greutatea unui animal, de 11,77%. La sfîrșitul tratamentului s-a observat o creștere mai accentuată, față de prima lună. La prima serie, media absolută a greutății a fost de 19 mg, sau 19,18%, pe cînd la a doua serie, media a fost de 17,10 mg sau 17,79%.

Examenul microscopic a arătat modificări importante. Astfel, tiroida martorilor prezenta în epoca în care s-au făcut experiențele (mai și iunie), aspectul unei glande active. Majoritatea foliculilor erau mici, avînd diametrul de 48,5 μ, în medie, variind între limitele extreme de 7,5 și 120 μ. Foliculii erau plini de coloid cromofob slab eozinofil. Celulele foliculare erau distribuite în felul următor : 18,2% celule de tip endotelioid, 58,6% celule cubice și 23,2% celule cilindrice.

Celulele n-au fost clasate numai după formă, ci și după înălțimea lor, considerîndu-le endoteliforme pe acelea cu înălțimea pînă la 4,5 μ, cubice pe acelea a căror înălțime varia între 4,5 și 9 μ, și cilindrice pe acelea a căror înălțime depășea 9 μ. Țesutul interstițial prezenta o dezvoltare medie, iar vascularizația era mai accentuată la animalele injectate.

Acest aspect l-am întîlnit la toate animalele martore, cu foarte puține variații. Astfel, la șobolanii nr. 6, 8 și 18, coloidul era net eozinofil, proporția celulelor endoteliforme era mai numeroasă în timp ce țesutul glandular interfolicular era mai redus.

Glandele animalelor tratate prezentau un alt aspect, care varia în funcție de perioada tratamentului. După o lună, s-a observat o reducere a dimensiunilor foliculilor, media lor fiind de 32,5 μ variind între 7,5 și 90 μ.

Un fapt caracteristic este lipsa coloidului, mai ales din foliculii centrali și persistența lui în cei periferici. În majoritatea foliculilor cu coloid, acesta se prezintă sub aspectul a numeroase travee, foarte fine, formînd o rețea cu ochiuri largi și neregulate. Mai rar se întîlnește, mai ales la foliculii periferici, un conținut cromofob, neomogen, în aparență neregulat granulos. Între acest aspect și acela care se prezintă sub aspectul unei rețele cu ochiuri largi și neregulate există o serie de forme intermediare, cum există diverse forme de trecere și între aceasta din urmă și foliculi goliți de conținutul lor. S-ar putea interpreta aceste modificări ca o formă de resorbție a coloidului, sau ca rezultînd dintr-o stimulare a procesului de excreție și nu a celui de secreție de coloid.

De altfel, această stimulare este confirmată și de mărirea numărului de celule cilindrice, care, după Thomas, sînt considerate celule de tip excretor. Se constată că numărul lor crește la 36%, celulele cubice fiind aproape la fel de numeroase ca la șobolanii martori, 54%. În același timp, se constată o scădere a numărului celulelor endoteliforme, pînă la 10%. Trebuie de asemenea semnalat că, în celule, se găsesc frecvente vacuole perinucleare, sau spre polul apical, ca și un nucleu mare, bogat în cromatină.

Țesutul glandular interfolicular este mai abundent decît la șobolanii martori și vascularizația mai accentuată. Acest aspect hiperfuncțional se întîlnește la toți șobolanii tratați, dar la grade diferite. La șobolanii nr. 2 și 5 s-au întîlnit în foliculii centrali celule descuamate. Aceasta ar putea trăda o stimulare mai intensă, aspectul ei fiind același ca acela constatat după

administrarea de tirostimulină hipofizară. La al 4-lea caz, această stimulare este dimpotrivă, mai puţin intensă şi la periferia glandei se întîlnesc foliculi cu coloid cromofob şi omogen.

La animalele cărora li s-a aplicat tratamentul timp de 2 luni, aspectul este cu totul altul. În această grupă, conţinutul foliculilor lipseşte în 3 cazuri şi nu persistă decît în 2 cazuri, păstrînd un aspect similar cu cel pe care l-am descris în grupa precedentă. Foliculii sînt puţin mai mari decît acei pe care i-am găsit în prima grupă, diametrul lor fiind în medie de 40,9 μ, în timp ce dimensiunile lor pot varia între 7,5 şi 120 μ.

Ceea ce ne atrage atenţia, este aspectul caracteristic al celulelor foliculare. Acestea sînt, în mare parte, cubice şi extrem de vacuolate, cele mai multe dintre ele avînd 1—3 vacuole voluminoase. Protoplasma lor nu constă decît dintr-un simplu inel periferic. Uneori celulele au aspect vezicular cu nucleul picnotic împins spre periferia celulei. După aspectul lor, s-ar părea că aceste vacuole ar fi avut un conţinut, dar din lipsa unei tehnici speciale, nu ne-am putut da seama de natura acestuia. De asemenea, trebuie semnalat că nucleii, în parte degeneraţi, sînt polimorfi, săraci în cromatină, distribuiţi omogen, mulţi dintre ei fiind picnotici.

Aceste vacuole se întîlnesc uneori şi în celulele cordoanelor interfoliculare. Aspectul de mai sus s-ar putea interpreta în diferite feluri. O ipoteză ar fi că, în momentul în care coloidul este excretat, celulele foliculare sînt împiedicate de a mai secreta altul. Aceasta înseamnă că secreţia de coloid este blocată ceea ce ar duce la o acumulare a lui în celule. S-ar explica astfel şi pentru ce se găsesc şi celule umflate.

S-ar putea presupune şi că celulele tiroidiene ar secreta alt produs decît acela necesar formării coloidului, sau un produs incomplet, care n-ar mai fi vărsat în cavitatea foliculilor.

Aceste diferite etape prin care trece tiroida corespund comportamentului general al animalelor. Astfel, toate animalele au slăbit în prima lună, deci în perioada de stimulare a tiroidei, dar s-a constatat, în luna a doua, o sporire a greutăţii (la cei care au fost supuşi tratamentului timp de 2 luni), ceea ce pare să indice că în această perioadă glanda nu mai are aceeaşi activitate. Aceasta, dacă bineînţeles, considerăm slăbirea ca un rezultat al activităţii mai intense a tiroidei.

În ceea ce priveşte proporţia diferitelor tipuri celulare, după două luni, notăm observaţiile următoare: celulele endoteliforme se găsesc într-o proporţie asemănătoare celei a şobolanilor martori, adică 17,2%, apoi un număr considerabil de celule cubice 74,4% şi în sfîrşit, o diminuare importantă a celulelor cilindrice, pînă la 8,4%. Ţesutul glandular interfolicular este mai degrabă redus, cum este şi vascularizaţia, în comparaţie cu şobolanii martori.

Aspectul pe care l-am descris este caracteristic în cazurile nr. 11, 12, 14, dar mai puţin vizibil în cazurile 13 şi 15 unde am găsit celule mai puţin vacuolate şi foliculi de substanţă de tip reticular sau granulaţii neregulate şi de dimensiuni inegale.

Acestea sînt constatările noastre cu privire la acţiunea extractului lipidic al glandelor suprarenale, al cărui efect asupra glandei tiroide, l-am studiat. Numeroşi autori ca: Harring, Hoskins, Preston, Came-

ron și Garmichael, Smith, Greenwood și Foerster, Oehme, Paal, Kleine, Loser, Rowlands și Parker, Holmquist, Scoven și Spencer au studiat acțiunea tratamentului tiroidian sau tiroxinic asupra glandei suprarenale. Autorii de mai sus au constatat hipertrofia corticalei, fenomen pe care unul dintre noi l-a remarcat de multă vreme. Smith, Greenwood și Foerster, Kaden Oehme și Weber, sînt de părere că fenomenul se datorește sporirii secreției hormonului corticotrop al hipofizei.

Totuși o mărire a volumului suprarenalelor a fost observat și după tiroidectomie (Gley și Quinquand, Lucien și Parisot, Hoskins și Couland).

Acțiunea suprarenalei asupra tiroidei este și mai puțin studiată. Roehlina și Stouditzky sînt de părere că implantul de corticosuprarenală exercită o acțiune inhibitorie asupra dezvoltării tiroidei embrionare, în timp ce Eschins observă contrariul la axolot.

Unul dintre noi, împreună cu Postelnicu, a observat în 2 din 3 cazuri, structura de tip hipertiroidian după injecțiile cu hormon corticosuprarenal (cortină).

Această ultimă constatare se apropie într-o oarecare măsură de aceea pe care am semnalat-o mai sus, fără a putea totuși vorbi de identitate. Dar substanța folosită, specia și durata tratamentului au fost de asemenea diferite.

Tabel

		Greutatea tiroidei			Celule tiroidiene %			Foliculi			
		animalele	în mg	%	sub 4,5 µ	4,5—9 µ	peste 9 µ	diametru (µ)	c. v.	coloid	țesut glandular interfolicular
Grupa I	tratați	1	18,8	18,8	9,3	55,2	35,5	34,5	7,5—90	redus	abundent
		2	18,2	20,20	9,0	50,5	40,5	30,2	7,5—60	absent	abundent
		3	18,5	18,50	11,0	58,8	30,2	35,0	7,5—90	redus	abundent
		4	17,5	18,95	13,7	50,5	35,8	30,8	7,5—90	redus	abundent
		5	17,5	19,45	7,0	55,0	38,0	32,0	7,5—90	absent	abundent
	martori	6	12,8	11,63	22,8	60,5	16,7	68,2	10,5—120	eozinofil	redus
		7	14,2	11,83	14,5	55,2	30,3	38,8	10,5—102	cromofob	moderat
		8	14,5	12,08	28,5	62,8	8,7	70,5	10,5—120	eozinofil	redus
		9	13,0	10,83	11,2	54,5	34,3	45,0	7,5—90	cromofob	moderat
		10	13,5	11,73	15,0	55,0	30,0	30,5	7,5—90	cromofob	moderat
Grupa a II-a	tratați	11	16,2	18,00	11,3	78,5	10,2	42,5	7,5—90	absent	moderat
		12	17,3	18,21	19,7	72,5	7,8	45,8	10,5—90	absent	redus
		13	16,0	17,77	18,0	75,5	6,5	35,2	7,5—105	redus	moderat
		14	16,5	16,83	21,0	70,5	8,5	38,5	10,5—90	absent	redus
		15	15,0	17,64	16,0	75,0	9,0	42,0	7,5—120	redus	moderat
	martori	16	12,5	11,90	18,8	60,8	20,4	32,4	7,5—90	cromofob	moderat
		17	14,0	12,72	16,5	58,5	25,9	42,8	7,5—90	cromofob	moderat
		18	13,2	11,78	25,2	68,2	6,6	62,4	10,5—120	eozinofil	redus
		19	13,8	11,50	13,5	58,5	28,0	35,2	7,5—90	cromofob	moderat
		20	13,5	11,75	16,0	52,0	32,0	44,2	10,5—105	eozinofil	moderat

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ПРИ ОБРАБОТКЕ ЭКСТРАКТОМ ЛИПОИДОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Исследуются патологоанатомические изменения, развившиеся у крыс, обработанных экстрактом липоидов надпочечников.

Общее количество 20 животных было разделено на 2 равные группы. В каждой группе 5 крыс являлись контрольными, а остальным вводилось ежедневно по 0,5 г экстракта липоидов надпочечников в течение 30 дней в первой группе и 60 дней во второй группе.

К концу первого месяца наблюдалась гиперфункциональная картина щитовидной железы: размеры фолликулов уменьшились, коллоид отсутствовал в центральных фолликулах и находился в периферических в виде очень тонких перекладин, которые образовали сеть. Цилиндрические клетки были многочисленны по сравнению с контролем. Межфолликулярная железистая ткань была обильной.

В группе, забитой к концу второго месяца, не отмечалась гиперфункциональная картина, фолликулы были более крупными, фолликулярное содержимое в 3 случаях отсутствовало, цилиндрические клетки были в меньшем количестве, а количество эндотелиовидных клеток возросло. Межфолликулярная железистая ткань находилась в небольшом количестве.

Эти картины соответствуют общему состоянию животных, которые похудели в течение первого месяца, но прибавили в весе в течение второго месяца.

SUR LES MODIFICATIONS DE LA GLANDE THYROÏDE CHEZ LES RATS TRAITÉS À L'EXTRAIT DE LIPIDES SURRÉNAUX

RÉSUMÉ

On a étudié les modifications anatomo-pathologiques survenues chez les rats traités à l'extrait de lipides surrénaux.

Un nombre de 20 animaux a été réparti en deux lots égaux. A l'intérieur de chaque lot, 5 animaux ont été gardés comme témoins, les autres ont été traités à l'extrait de lipides surrénaux à raison de 0,50 g par jour, chacun, pendant 30 jours pour le premier lot et 60 jours pour le deuxième lot.

Au bout du premier mois, on a constaté un aspect hyperfonctionnel de la thyroïde: les dimensions des follicules se réduisent, le colloïde est absent dans les follicules centraux, mais persiste dans les follicules périphériques, présentant des travées très fines qui forment un réseau. Les

cellules cylindriques sont très nombreuses par rapport aux témoins. Le tissu glandulaire interfolliculaire est abondant.

Chez les animaux du groupe sacrifié au bout de deux mois, on n'a pas retrouvé l'aspect hyperfonctionnel, les follicules sont plus grands, le contenu folliculaire fait défaut dans trois cas, les cellules cylindriques sont moins nombreuses tandis que le nombre des cellules endothéliformes a augmenté. Le tissu glandulaire interfolliculaire est réduit.

Ces aspects correspondent au comportement général des animaux, dont le poids a baissé au cours du premier mois, mais a augmenté pendant le deuxième.

ACȚIUNEA LIZATULUI PULMONAR ASUPRA MORFOLOGIEI GLANDEI TIROIDE *

ESTE PLĂMÎNUL O GLANDĂ ENDOCRINĂ?

Cercetări relativ vechi au arătat că plămînul în afara funcției de asigurare a hematozei mai exercită o serie de „funcții interne" (L. Binet). Se știe astfel că plămînul are un rol important în metabolismele substanțelor organice: glucide, lipide, protide. În afara acestora, mai are o serie de alte roluri pe care le vom considera separat foarte pe scurt.

ROLUL ÎN METABOLISMUL GLUCIDIC

În viața fetală plămînul are un rol glicogenogenetic. Parhon și Torgan au observat în celulele plămînului embrionar numeroase vacuole intracitoplasmatice. Studiate histochimic, aceste vacuole s-au dovedit a reprezenta enclave de glicogen (Parhon și Atanasiu), confirmîndu-se astfel rezultatele lui M. Aron, care constatase și el că plămînul embrionar este foarte bogat în glicogen. Cercetări ulterioare de histochimie, făcute de Parhon și Milcu, au arătat că plămînul embrionar conține glicogen, mai ales în prima perioadă a vieții fetale, cînd ficatul nu și-a desăvîrșit funcția de glicogeneză. Se pare că plămînul joacă în această fază rolul pe care ulterior, în perioada post-natală, îl va avea ficatul (C. I. Parhon).

Chauveau, în a doua jumătate a secolului trecut, a arătat că sîngele venos este mai puțin bogat în glucoză decît cel arterial. Cercetările făcute de H. Roger, F. Rathery și L. Binet au arătat că plămînul nu este străin de aceste variații ale glicemiei. Lucrînd pe cîini cloralozați, autorii au arătat că sîngele cordului stîng conține mai puțin zahăr protidic decît cel al cordului drept, dedublarea făcîndu-se deci la nivelul plă-

* În colaborare cu N. Sterescu. Comunicare prezentată la Sesiunea Acad. R.P.R. în ședința din 28 septembrie 1949. Publicată în Bul. șt. B. Șt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. I, nr. 9, p. 721.



mînului. Glucoza eliberată nu ajunge toată în sîngele arterial, întrucît plămînul, prin funcția sa glicolitică, o distruge în bună parte; din cauza celor două acțiuni opuse ale plămînului, glicemia arterială nu este întotdeauna mai crescută decît cea venoasă. P. Mauriac și R. Dumas prin experiențe de circulație artificială au confirmat rolul glicolitic al plămînului *in vivo*. Mauriac și Servantie au arătat că plămînul are același rol și *in vitro*, unde dovedește cea mai mare putere glicolitică dintre toate țesuturile.

În asfixie, puterea glicolitică a plămînului pare a fi foarte scăzută, fapt care explică parțial hiperglicemia de asfixie, observată încă din secolul trecut de Claude Bernard, Best și Dastre.

ROLUL ÎN METABOLISMUL LIPIDIC

Cercetările lui Roger și Binet au arătat că plămînul posedă atît o funcție lipopexică, cît și una lipodieretică. Acțiunea lipodieretică pare a fi datorită unei enzime proprii plămînului, lipodiereza, care poate fi regăsită și în circulație. Puterea lipodieretică a plămînului dispare total după depancreatizarea animalelor (Nițescu, Benetato); mai mult, uneori se observă tendința de inversare a fenomenelor: lipidemia arterială fiind mai crescută decît cea venoasă. Dacă se administrează insulină, funcția lipodieretică a plămînului reapare. Determinînd lipodiereza *in vitro*, aceeași autori constată că plămînii care provin de la animale diabetice nu mai au proprietatea de a distruge lipidele. De notat, că *in vitro*, administrarea de insulină rămîne fără efect (Nițescu, Benetato).

Plămînul intervine și în colesteroliză (Abelous, Soula, Colombie etc.) tot sub influența secreției interne a pancreasului (Nițescu, Popescu-Inotești.

ROLUL ÎN METABOLISMUL PROTIDIC

Din cercetările lui Tscharny, rezultă că azotul este mai scăzut în sîngele cordului stîng decît în cel al cordului drept.

ROLURI DIVERSE

1. *Rolul în reglarea presiunii arteriale și a ritmului respirator.* Cercetătorii sovietici E. Bercovici și L. Kaplan din școala Acad. I. Stern, injectînd intravenos la pisici metaboliți pulmonari preparați după metoda L. Stern, au observat în toate cazurile o scădere de scurtă durată a presiunii arteriale. Acești metaboliți injectați direct în ventriculii laterali ai creierului, produc o creștere a frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii, dar nu modifică presiunea arterială. Acest fapt arată că metaboliții pulmonari au o acțiune periferică. Metaboliții pulmonari provenind de la animalele bivagotomizate cu cîtva timp înainte, nu mai au

nici o acţiune asupra presiunii arteriale şi ritmul respirator ceea ce dovedeşte că elaborarea lor este dependentă de acţiunea vagului. Aceste rezultate sînt foarte importante pentru că ne arată că în elaborarea substanţelor active pulmonare, intervine pe lîngă factorul umoral şi un factor nervos, reprezentat de vagi. El vine în acelaşi timp ca un argument hotărîtor împotriva acelora care susţin efectul nespecific al extractelor sau lizatelor pulmonare.

2. *Rolul antitoxic.* Plămînul normal ventilat, distruge un mare număr de substanţe toxice, avînd deci un rol sinergic cu cortico-suprarenală.

Acţiunea lizatului pulmonar asupra structurii histologice a glandei tiroide

Cercetările noastre au fost făcute pe 25 de animale (9 şobolani albi, 10 cobai, de ambele sexe şi 6 iepuri). Animalele au fost injectate cu un lizat pulmonar alcalin, preparat de Ioana Milcu, şi astfel titrat încît 1 ml de soluţie să corespundă unui gram de substanţă proaspătă.

EXPERIENŢE PE ŞOBOLANI

S-a lucrat pe 9 şobolani în greutate de 50—60 g. Dintre aceştia 4 au fost lăsaţi martori, iar 5 au fost injectaţi zilnic, timp de 20 de zile cu cîte 0,5 ml lizat pulmonar. A 21-a zi toţi şobolanii au fost cîntăriţi, apoi sacrificaţi, tiroidele lor fiind fixate în formol. Coloraţiile au fost făcute cu hematoxilină-eozină.

DESCRIEREA HISTOLOGICĂ A PIESELOR

Şobolanii injectaţi

Nr. 1. *Macroscopic,* glandă mărită de volum. *Microscopic,* cîmpul apare foarte bogat în microvezicule, cu lumenul gol, lipsit de coloid. Spre periferie, rare vezicule de dimensiuni medii, conţinînd un coloid fluid, colorat în violet, deschis. Capilare, dilatate, ce ocupă centrul glandei. Celulele veziculare apar cubice, cu nucleu mare, rotund sau ovalar, cu 1—2 nucleoli şi cromatină granulară. În citoplasmă, numeroase vacuole de resorbţie, frecvente spre polul bazal. Celulele veziculelor periferice sînt puţin mai turtite, nucleul fiind mai alungit. Citoplasma conţine totuşi vacuole de resorbţie.

Nr. 2. *Macroscopic,* glandă mărită de volum. *Microscopic,* apar două zone bine distincte : o zonă periferică cu macrovezicule conţinînd în lumen coloid (coloid fluid, puţin colorat), şi o zonă centrală în care structura veziculară a glandei este înlocuită de o imensă proliferare interstiţială. La imersie, veziculele periferice apar alcătuite din celule cubice, cu nucleu rotund, mare, colorat omogen în violet, cu citoplasma palid colorată, prezentînd numeroase vacuole de resorbţie. În lumenul unora dintre vezicule,

pe lîngă celulele foliculare descuamate, se observă un coloid fluid cu vacuole de resorbție la periferie. În centrul glandei, numeroase microvezicule rotunde cu celule ce par în plină funcție. Ele prezintă un nucleu foarte mare, rotund sau ovalar, cu structură granulară și numeroase vacuole de resorbție în citoplasmă. În țesutul interstițial se observă celule epiteliale dispuse în grămezi, unele pe cale de a se orienta în vezicule, altele cu tendința de așezare în travee. Capilare dilatate în centrul glandei.

Nr. 3. *Macroscopic*, glandă ușor mărită de volum. *Microscopic*, glanda apare ceva mai puțin stimulată decît precedentele: vezicule în general de dimensiuni medii, spre periferie, chiar macrovezicule. Spre centrul glandei, există totuși tendința de proliferare interstițială. Macroveziculele periferice apar alcătuite din două tipuri de celule: celule cubice cu vacuole citoplasmatice și cu nuclei rotunzi sau reniformi, colorați omogen în violet închis, și celule cu nucleu ovalar, ceva mai mare decît precedenții, conținînd un nucleol și fine granulații de cromatină. Nucleii sînt colorați neomogen în violet deschis. În lumenul veziculelor, coloid fluid violet deschis, conținînd vacuole de resorbție la periferie și celule veziculare descuamate. În interstițiul dintre aceste macrovezicule, celulele tiroidiene se grupează în cîteva vezicule pline. Celulele veziculelor centrale par mai active decît precedentele. Sînt mai înalte, cu nuclei mai hipertrofiați, cu citoplasma ciuruită de vacuole de resorbție.

Nr. 4. *Macroscopic*, glandă ușor mărită de volum. *Microscopic*, toată glanda apare alcătuită din microvezicule. Tendința aceasta este mai accentuată spre centru, unde structura veziculară a glandei este practic înlocuită printr-o structură celulară asemănătoare întrucîtva cu cea a paratiroidelor. Celulele veziculare sînt cubice cu citoplasma vacuolară, cu nucleu rotund sau ovalar. În lumenul veziculelor, coloid foarte fluid pe cale de resorbție. În zona centrală, mici vezicule deabia formate, celule cu nucleu rotund mare, rotund, fără orientare precisă, și capilare sinuoase foarte dilatate.

Nr. 5. *Macroscopic*, glandă ușor mărită de volum. *Microscopic*, o zonă periferică alcătuită din vezicule de dimensiuni medii și una centrală ocupată de un țesut cicatriceal, scleros, rezultat probabil al unei infecții anterioare. La imersie, veziculele tiroidiene periferice sînt alcătuite din celule cubice cu citoplasma vacuolară și nucleu granular, rotund sau ovalar, colorat palid în violet. Coloidul din lumenul acestor celule este în bună parte resorbit. Central, o masă bine delimitată de țesut scleros.

Martori

Nr. 1. *Macroscopic*, glandă de volum mediu. *Microscopic*, glanda apare alcătuită din vezicule de dimensiuni medii, repartizate omogen de la centru spre periferie. La imersie, veziculele tiroidiene apar alcătuite din celule turtite (pe alocuri endoteliforme) cu citoplasma colorată omogen în roz. Puține sînt celulele cu citoplasma vacuolară. Nucleii celulelor sînt în general ovalari, reniformi sau fusiformi, colorați intens în violet. Majoritatea veziculelor nu conțin coloid. Este probabil că acesta s-a desprins

în cursul manipulărilor la microtom. Capilare fine înconjură veziculele centrale. Țesutul interstițial sărac.

Nr. 2. *Macroscopic,* glandă ușor mărită de volum. *Microscopic*, glanda apare stimulată, asemănătoare întrucîtva cu cea a animalelor injectate. Periferia prezintă vezicule de dimensiuni medii, ce par într-un repaus relativ. Veziculele periferice sînt tapetate de celule cubice, cu nucleu mare, rotund, granular. Coloidul intravezicular pe cale de resorbție. Zona centrală este alcătuită din microvezicule, de-abia formate, cu celule tinere, cu citoplasmă vacuolară, cu nuclei hipertrofici, granulari, colorați în violet deschis. Numeroase grămezi celulare cu tendință de dispunere în vezicule pline. Din loc în loc, capilare dilatate, frecvente mai ales în porțiunea centrală a glandei.

Nr. 3. *Macroscopic,* glanda de volum mediu. *Microscopic* glanda în repaus relativ, este alcătuită din macrovezicule repartizate omogen pe toată suprafața acesteia. Celulele macroveziculelor, endoteliforme; au o citoplasmă omogenă, intens colorată în roz cu eozină. Nucleii fusiformi sînt colorați în violet închis. Coloidul intravezicular schițează pe alocuri tendință spre resorbție. În lumen se mai observă hematii și rare celule descuamate. Fine capilare în porțiunea periferică a glandei.

Nr. 4. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare compusă aproape în totalitate din macrovezicule, cu excepția unui mic sector central cu vezicule de dimensiuni medii. La imersie, macroveziculele apar tapetate de un epiteliu turtit, pe alocuri endoteliform. Citoplasma celulelor veziculare apare în general omogenă, cu rare excepții, unde are un aspect vacuolar. Nucleii mici, colorați în violet închis, sînt fusiformi. Rari nuclei, rotunzi, mari, cu cromatina granulară. În lumenul multora dintre aceste vezicule se abservă un coloid granulos, conținînd rare hematii. Celulele din sectorul central par a fi mai active: sînt cubice, au citoplasma vacuolară și nucleii rotunjiți. În acest sector se observă cîteva capilare dilatate.

În concluzie: tiroidele animalelor injectate apar mai stimulate decît cele ale martorilor. Pentru aceasta pledează:

— multitudinea microveziculelor și a foliculilor plini;

— intensa proliferare celulară interstițială;

— aspectul celulelor veziculare: cubice, cu citoplasmă vacuolară și nuclei hipertrofici, granulari, colorați în violet deschis;

— coloidul resorbit sau absent;

— dilatația capilară, mărturie a unei congestii active a glandei.

Faptul însă că șobolanii sînt animale spontan hipertiroidiene, a făcut ca diferențele globale dintre tiroidele martorilor și cele ale animalelor injectate să nu fie foarte nete. Atunci, ne-am decis să continuăm experiența pe cobai, animale spontan hipotiroidiene, pentru a vedea dacă se confirmă și în acest caz rezultatele obținute în prima etapă.

Experiențe pe cobai

Am lucrat pe 10 cobai puberi, de ambele sexe, de vîrstă și greutate apropiată (350—400 g). Dintre aceștia, 4 au fost lăsați martori iar 6

au fost injectați zilnic timp de 21 de zile cu cîte 1 ml lizat pulmonar. Cei injectați, ca și martorii, au fost cîntăriți în ziua a 22-a, apoi sacrificați. Tiroidele lor au fost fixate în Susa. Piesele au fost colorate cu hematoxilină-eozină.

DESCRIEREA HISTOLOGICĂ A PIESELOR

Cobai injectați

Nr. 1. *Microscopic,* glanda apare congestivă și alcătuită în totalitate din vezicule de dimensiuni medii și mici, separate între ele printr-un bogat țesut interstițial. La imersie, veziculele apar alcătuite din celule cubice, în cele mai multe cazuri cu citoplasma roz deschisă, cu nucleu enorm, rotund sau ovalar, colorat în violet deschis; în interiorul acestuia se pot distinge două feluri de granulații: unele foarte fine, răspîndite pe toată suprafața nucleului, altele reduse la număr 1—2, foarte mari, părînd a fi nucleoli. Coloidul din interiorul veziculelor este colorat în roz destul de intens. El prezintă numeroase vacuole de resorbție la periferie.

Animale injectate

Greutatea (g)	
inițială	terminală
1. 359	427
2. 407	517
3. 359	358
4. 378	479
5. 366	458
6. 368	555

Martori

Greutatea (g)	
inițială	terminală
1. 433	515
2. 375	571
3. 320	400
4. 364	436

Țesutul interstițial, alcătuit din celule epiteliale fără nici un fel de orientare, părînd a fi active funcțional.

Nr. 2. *Macroscopic,* glandă de volum normal, congestivă. *Microscopic,* glanda prezintă pe lîngă vezicule mici și medii, și cîteva macrovezicule, mai ales spre periferie. Țesutul interstițial ceva mai abundent decît în cazul precedent. La imersie, celulele veziculare apar alcătuite din celule cubice, uneori turtite, cu citoplasma roz deschis, nucleu ovalar, granular, identic cu cei din cazul precedent. Coloidul ceva mai dens, prezintă totuși vacuole de resorbție. Țesutul interstițial, reprezentat de celule mari, cu nuclei foarte voluminoși (cu nucleoli giganți) și citoplasma palid colorată.

Nr. 3. *Macroscopic,* glandă de volum redus, congestivă. *Microscopic,* suprafața glandei apare acoperită de vezicule de dimensiuni medii; microveziculele sînt în număr destul de redus. Țesutul interstițial foarte bogat. La imersie, celulele veziculare sînt cubice sau ușor turtite, cu nucleu mare, rotund, violet deschis, granular, cu citoplasma fin granulară. Coloidul dens, prezintă constant vacuole de resorbție la periferia sa. Celulele

interstițiale, în grămezi sau cordoane, sînt mari, cu nuclei hipertrofici, asemănători celor din cazurile precedente.

Nr. 4. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare alcătuită din vezicule mici și medii. Țesutul interstițial foarte abundent. La imersie, celulele veziculare sînt cubice, cu citoplasma colorată roz palid, nucleu mare, colorat în violet deschis, granular, cu nucleoli. Coloidul destul de dens, prezintă constant vacuole de resorbție. Țesutul interstițial prezintă două tipuri de celule : unele poliedrice, cu citoplasma roz deschis, vacuolară, cu nucleul mare, rotund, granular, cu 2—3 nucleoli ; altele cu nucleu foarte alungit, aproape dreptunghiular, colorat intens în violet.

Nr. 5. *Macroscopic,* glandă ușor mărită de volum, congestivă. *Microscopic,* predomină veziculele de dimensiuni medii. La imersie, celule veziculare cubice, sau turtite, cu citoplasma palid colorată, cu nucleu ovalar, granular, cu nucleoli. Coloidul cu vacuole de resorbție. În țesutul interstițial foarte bogat se regăsesc cele 2 tipuri celulare din cazul precedent.

Nr. 6. Cobai, femelă, gravidă în perioada avansată. Nu se pot trage concluzii : amintim totuși bogăția în țesut interstițial.

Martori

Nr. 1. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare alcătuită din vezicule mari și medii. Țesut interstițial redus. La imersie, celule veziculare turtite, cu nucleu alungit colorat destul de intens cu hematoxilină. Pe alocuri celule cu nucleu rotund, colorat în violet deschis. Coloidul intens colorat, omogen, prezintă pe alocuri vacuole de resorbție. Țesutul interstițial sărac, conține celule, unele cu nucleul mare, rotund, violet deschis și altele cu nucleu ovalar, violet închis.

Nr. 2. Cobai, femelă, gravidă în perioada avansată. Nu se pot trage concluzi. Seamănă cu tiroidele grupului celor tratați (celule veziculare cubice, coloid cu vacuole de resorbție, țesut interstițial bogat).

Nr. 3. Cobai, femelă, gravidă în perioada incipientă.

Nr. 4. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare alcătuită cu predominanță din vezicule mari. La imersie, celulele macroveziculelor sînt endoteliforme, cu nucleul alungit, aproape fusiform, foarte intens colorat. Celulele veziculelor medii sînt ceva mai înalte cu nucleul colorat în violet deschis. Coloidul intens colorat, omogen, prezintă rareori vacuole de resorbție. Țesutul interstițial foarte redus este reprezentat de celule cu nucleul alungit, colorat intens cu hematoxilină. Foarte rare celule poliedrice, cu nucleul mare, rotund, colorat în violet deschis, granular.

În concluzie : tiroidele animalelor injectate apar mult mai stimulate decît ale martorilor. Pentru aceasta pledează :

— frecvența veziculelor medii și mici ;

— aspectul celulelor veziculare, celule cubice cu vacuole de resorbție în citoplasmă, cu nucleu hipertrofic, granular ;

— coloidul cu vacuole de resorbție la periferia sa ;
— țesut interstițial foarte bogat.

Experiențe pe iepuri

Într-o ultimă serie de experiențe,am lucrat pe 6 iepuri tineri în greutate de 150—200 g (3 injectați și 3 martori).

Primilor li s-au administrat 6 injecții de lizat pulmonar, una la 2 zile. Dintre acestea, primele 3 au fost făcute cu 0,3 ml, iar ultimele cu 1 ml. După sacrificare tiroidele au fost fixate în formol. Colorațiile au fost făcute cu hematoxilină-eozină.

DESCRIEREA HISTOLOGICĂ A PIESELOR

Iepuri injectați

Nr. 1. *Macroscopic,* glandă ușor mărită de volum. *Microscopic,* glanda apare împărțită în 2 zone cu limite neprecise : o zonă periferică, alcătuită din numeroase microvezicule, conținînd în lumen un coloid violet deschis. Pe măsură ce înaintăm spre centru, structura microveziculară a glandei este înlocuită cu o structură strict interstițială. La imersie, microveziculele periferice apar alcătuite din celule cubice, cu citoplasma vacuolară, cu nucleu rotund sau ovalar, granular, colorat neomogen în violet deschis ; coloidul din lumenul veziculelor apare foarte fluid, violet deschis, pe cale de resorbție. Multe vezicule conțin în lumen numai urme de coloid. În zona centrală, aglomerări celulare care schițează tendința de a se dispune în microvezicule și travee. Aceste celule epiteliale au o citoplasmă colorată în roz deschis, vacuolară, și nucleu hipertrofic granular.

Nr. 2. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare și mai stimulată decît precedenta. Numărul veziculelor periferice este foarte redus. Glanda are aproape în totalitate aspectul trabeculo-celular al unei paratiroide. La imersie, celulele veziculelor periferice sînt cubice, cu nucleii mari rotunzi, colorați în violet deschis. Citoplasma colorată în roz deschis cu eozină, prezintă în cele mai multe cazuri vacuole de resorbție. Coloidul din lumenul vezicular dispărut sau pe cale de dispariție. În acele vezicule la care mai persistă, apare fluid, palid colorat. În restul glandei, cordoane epiteliale numeroase, dispuse în travee, sau în vezicule pline. Capilare, dilatate în toată zona centrală a glandei.

Nr. 3. *Macroscopic,* glandă ușor mărită de volum. *Microscopic,* imaginea este aproape identică cu cele 2 precedente. La imersie, aceleași travee epiteliale microvezicule, vezicule de-abia formate, vezicule pline.

Martori

Nr. 1. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* suprafața glandei, este acoperită în bună parte de vezicule de dimensiuni medii,

cu coloid intens colorat în roz violet. În porțiunea centrală, mai frecvente sînt microveziculele și aglomerările epiteliale interstițiale. La imersie, veziculele tiroidiene mijlocii sînt alcătuite din celule cubice sau ușor turtite, cu citoplasma roz închis, fără vacuole de resorbție, cu nucleu rotund sau ovalar, colorat, omogen în violet închis; coloidul intens colorat, prezintă pe alocuri, vacuole de resorbție. Celulele microveziculare mai înalte decît precedentele, cu nucleul hipertrofic granular, colorat în violet deschis. Cordoane epiteliale alcătuite din celule tinere, se insinuează printre vezicule.

Nr. 2. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare asemănătoare cu precedenta. Sînt însă mai frecvente veziculele de dimensiuni medii și se observă și cîteva macrovezicule. Țesutul interstițial destul de redus. La imersie, celulele veziculare apar turtite, pe alocuri chiar endoteliforme. Ele au citoplasma colorată omogen în roz și nucleu, ovalar sau fusiform, violet. În interiorul acestor vezicule se găsește un coloid mai dens sau mai fluid, după caz. La periferia acestuia, cîteva vacuole de resorbție. Interstițiul redus ca întindere și ocupat de celule epiteliale în travee sau aglomerări fără orientare precisă.

Nr. 3. *Macroscopic,* glandă de volum normal. *Microscopic,* glanda apare plină de vezicule de dimensiuni medii, bogate în coloid intens colorat. În zona centrală, țesutul interstițial este predominant. La imersie, celulele veziculare sînt întru totul asemănătoare celor descrise la cazul precedent. Interstițiul cuprinde travee epiteliale și microvezicule în plină funcție.

În concluzie: tiroidele iepurilor injectați au apărut mai stimulate decît cele ale martorilor. Pentru aceasta pledează:

— glanda apare foarte bogată în țesut interstițial, pe alocuri, structura veziculară a glandei fiind dispărută în întregime;

— glanda este foarte bogată în microvezicule. Celulele veziculare par mai active decît cele ale martorilor;

— coloidul este în bună parte absent;

— numeroase capilare dilatate dovedesc congestia activă a glandei.

MODIFICĂRI MORFOFIZIOLOGICE, BIOCHIMICE ȘI HEMATOLOGICE OBSERVATE DUPĂ ADMINISTRAREA DE LIZAT PULMONAR

Modificări morfofiziologice. În anul 1948, C.I. Parhon și G. Werner [1]), injectînd lizat pulmonar la iepuri, prepuberi și adulți, a observat după primele injecții alungirea și îngustarea botului la toate animalele tratate.

Cercetarea raportului $\frac{\text{diametrul longitudinal cranian}}{\text{diametrul transvers cranian}}$ la doi din iepurii tratați a arătat cifrele de 2,3 și 2,15 față de 1,5 si 1,9 la martori.

[1]) *Acțiunea lizatului pulmonar asupra morfologiei și creșterii animalelor de experiență.* Comunicare prezentată la Soc. de endocrinologie, iunie, 1948.

Aceleași modificări au fost observate de autorii citați și pe ultimul lot de iepuri, cărora noi le-am studiat morfologic glanda tiroidă.

S-au mai observat la aceste animale: creșterea poftei de mîncare, exoftalmie, modificarea aspectului părului, care devine mai lucios, mai mătăsos, (C. I. Parhon și G. Werner), creșterea frecvenței scaunelor, creșterea în unele cazuri a metabolismului animalelor injectate (C. I. Parhon).

Modificări biochimice: 1. Scăderea lipidemiei totale și a colesterolemiei, creșterea raportului colesterol esterificat colesterol total.

2. Scăderea glicogenului, a colesterolului și lipidelor hepatice (C. I. Parhon, G. Werner și I. Kaplan[1]).

3. Creșterea apei tisulare (C. I. Parhon, I. Kaplan și O. Grescenco[2]).

Modificările hematologice sînt dintre cele mai interesante. Ele au fost observate atît experimental, cît și clinic (C. I. Parhon, G. Werner și R. Holban[3]).

Experimental cercetările au fost făcute atît pe iepuri cu anemie experimentală (puncție cardiacă), cît și pe iepuri normali. În primul caz s-a constatat după 3 săptămîni de tratament cu 0,6—1 ml/zi lizat pulmonar, creșterea numărului hematiilor, în medie, cu 27%, față de 13% la martori. Paralel s-a constatat creșterea hemoglobinei și a numărului reticulocitelor, care pot atinge dublul cifrelor martorilor.

Modificări similare deși mai puțin marcate s-au observat și pe iepurii normali injectați cu lizat pulmonar. La aceștia, numărul hematiilor crește cu 7—800 000 pe mm^3, față de martor.

Clinic, cercetările au confirmat datele experimentale, arătînd acțiunea eficace a lizatului pulmonar în mai multe cazuri de anemie secundară. După cîteva săptămîni de tratament (2—6) numărul hematiilor a crescut în aproape totalitatea cazurilor, paralel cu creșterea hemoglobinei. Toate bolnavele tratate s-au îngrășat cu 2—4 kg, iar simptomatologia s-a redus foarte mult.

Toate modificările observate după administrarea de lizat pulmonar duc la o concluzie unică: anume aceea că *lizatul pulmonar stimulează glanda tiroidă* și că multe dintre efectele obținute sînt datorite acestei acțiuni.

Cercetările ulterioare în care se va studia acțiunea lizatului pulmonar asupra animalelor etiroidate vor arăta dacă această ipoteză este sau nu întemeiată.

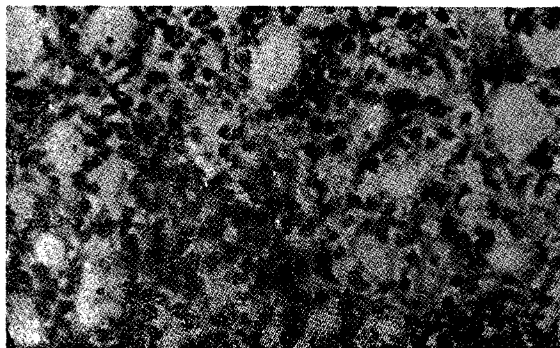
---

[1] *Acțiunea lizatului pulmonar asupra lipidemiei, precum și asupra glicogenului, colesterolului și lipidelor hepatice.* Comunicare prezentată la Soc. de endocrinologie, iunie, 1948.

[2] *Acțiunea lizatului pulmonar asupra glicogenului hepatic și apei tisulare.* Comunicare prezentată la Soc. de endocrinologie, iunie 1948.

[3] *Acțiunea lizatului pulmonar asupra elementelor figurate din sînge.* Comunicare prezentată la Soc. de endrocrinologie, iunie, 1948.

Fig. 1. — Animal injectat Nr. 1 (şobolan) glandă tiroidă; se observă frecvenţa microveziculelor cu celule cubice, prezentînd numeroase vacuole intracitoplasmatice. Coloidiul dispărut; ţesut interstiţial foarte abundent. Celule epiteliale interstiţiale cu nucleu hipertrofic (400 X condens. 1/1).



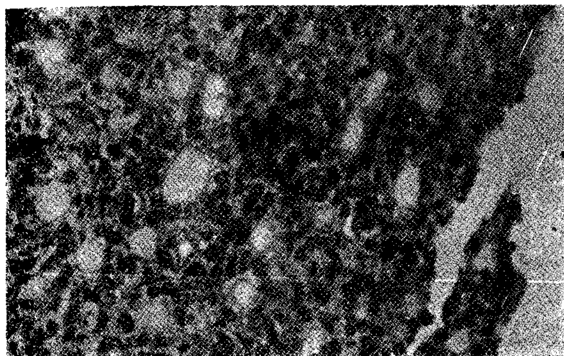
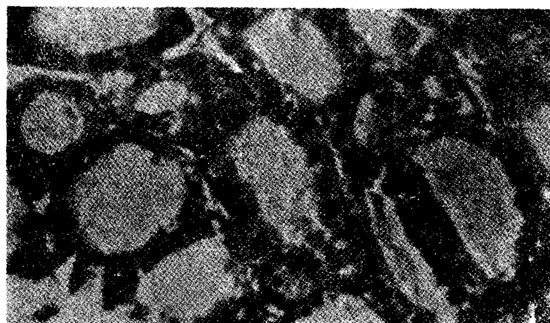


Fig. 2. — Animal injectat Nr. 2 (şobolan), glandă tiroidă; imagine asemănătoare precedentei (400 X condens. 1/1).

Fig. 3. — Animal martor Nr. 3 (şobolan), glandă tiroidă; macrovezicule alcătuite din celule cu nuclei mici coloraţi omogen. In lumenul macroveziculelor, coloid pe alocuri fisurat. Ţesut interstiţial sărac (400 X condens. 1/1).



ДЕЙСТВИЕ ЛЕГОЧНОГО ЛИЗАТА НА МОРФОЛОГИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Приводятся результаты исследований, касающихся действия легочного лизата на морфологию щитовидиой железы.

1. Легкое является органом, обладающнм внутреиней секрецией. К этому выводу приводят также исследоваиия советской школы (Лина Штери, Беркович, Л. Каплан) и французской школы (Роже и Бине).

2. Легочный лизат является стимулятором щитовидной железы. Это действие характеризуется :

— гиперемней железы ;

— увеличением количества интерстициальной ткани ;

— превращением больших пузырьков в пузырьки средних размеров и в малые пузырьки, в которых коллонд имеет резорбционные вакуолн или совсем исчезает ;

— стимуляцией клетки щитовидиой железы ; видны вакуоли в цитоплазме, гипертрофированные ядра, гигантские ядрышки (К. И. Пархон и Н. Стереску).

3. Стимуляцией щитовидной железы, по-видимому, можно непосредственно объяснить некоторые морфо-физиологические, биохимические и гематологические измеиения, отмеченные К. И. Пархоном и сотрудиками в результате введеиия легочиого лизата.

а) Морфо-физиологические изменения (очень явные у кролика, меиее характерные у крысы альбиноса, отсутствующие у морской свинки).

— Увеличение продольного диаметра черепа по сравнению с его поперечным диаметром.

— Пучеглазие.

— Шелковистость шерсти.

— Усилеиие аппетита (К. И. Пархон, Г. Вернер).

— Более частые испражнения.

— Увеличение диуреза в некоторых случаях, наблюдаемых в клинике.

— Повышение основного обмена у некоторых подопытных животных (К. И. Пархон).

б) Биохимические изменения.

— Снижеиие липидемни, холестеринемии, содержания печеночного гликогена (К. И. Пархон, Г. Вернер, И. Каплан, О. Грещенко).

в) Гематологические изменения.

— Стнмуляция ретикулоцитоза, увеличение количества эритроцитов — явления, наблюдаемые как в клинике, так н в эксперименте (К. И. Пархон, Г. Вернер, Голбаи).

4. Легочная секреция регулируется, по-видимому, двойиым механнзмом : нервным и гуморальным.

а) Нервная регуляция осуществляется блуждающимн нервами ; легочные лизаты, происходящие от животных, которые иезадолго до того были подвергнуты перерезке обоих блуждающих нервов, ие имеют

никакого действия на артериальное давление и ритм дыхания (Е. Беркович и Л. Каплан, сотрудники акад. Лины Штерн).

б) В отношении гуморальной регуляции исследования, проведенные Ницеску и Бенетато, доказали, что липодиеретическое действие легкого исчезает у животных, которым удалили поджелудочную железу, но появляется вновь при введении инсулина.

Очень возможно, что и другие гормоны принимают участие в выработке легочного гормона.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Крыса № 1, которой был введен лизат. Щитовидная железа. Частые малые пузырьки с кубическими клетками и многочисленными вакуолями внутри цитоплазмы. Коллоид исчез. Очень обильная интерстициальная ткань. Интерстициальные эпителиальные клетки с гипертрофированным ядром. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 2. — Крыса № 2, которой был введен лизат. Щитовидная железа. Картина, сходная с предыдущей. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 3. — Контрольная крыса № 3. Щитовидная железа. Большие пузырьки, состоящие из клеток с небольшими ядрами, равномерно окрашенными. В просвете больших пузырьков коллоид местами разделился. Малое количество интерстициальной ткани. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 4. — Морская свинка № 1, которой был введен лизат. Щитовидная железа. Пузырьки средней величины выложены кубическими клетками с гипертрофированными ядрами. В коллоиде постоянно видны резорбционные вакуоли. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 5. — Морская свинка № 2, которой был введен лизат. Щитовидная железа. Картина, сходная с предыдущими. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 6. — Контрольная морская свинка № 1. Щитовидная железа. Большие пузырьки с клетками, имеющими форму эндотелия. Коллоид между пузырьками очень густой. × 900. Конденсатор 1/1.

Рис. 7. — Морская свинка № 1, которой был введен лизат. Щитовидная железа. Обилие интерстициальной ткани и наличие резорбционных вакуоль в коллоиде. Та же картина, что на рис. 4. × 900. Конденсатор 1/1.

Рис. 8. — Контрольная морская свинка № 1. Щитовидная железа. Та же картина, что на рис. 6. × 900. Конденсатор 1/1.

Рис. 9. — Кролик № 1, которому был введен лизат. Щитовидная железа. Обилие интерстициальной ткани. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 10. — Кролик № 2, которому был введен лизат. Щитовидная железа. Везикулярный вид железы почти исчез и заменен клеточными тяжами. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 11. — Кролик № 3, которому был введен лизат. Щитовидная железа. Та же картина, что на предыдущих рисунках. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 12. — Контрольный кролик № 1. Щитовидная железа. Пузырьки средней величины содержат коллоид, равномерно окрашенный в светло-лиловый цвет. Клетки пузырьков кубические слегка сплюснутые. × 400. Конденсатор 1/1.

Рис. 13. — Контрольный кролик № 2. Щитовидная железа. Та же картина, что на рис. 12. × 400. Конденсатор 1/1.

ACTION DU LYSAT PULMONAIRE SUR LA MORPHOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

RÉSUMÉ

L'auteur expose les résultats de ses recherches sur l'action du lysat pulmonaire sur la morphologie de la glande thyroïde :

1. Le poumon est un organe à sécrétion interne. Vers cette conclusion convergent aussi les recherches de l'école soviétique (Lina Stern, Vercovich, L. Caplan) et de l'école française (Roger et Binet).

2. Le lysat pulmonaire est un stimulant de la glande thyroïde. Cette action est caractérisée par :

— congestion de la glande ;

— enrichissement en tissu interstitiel ;

— transformations des macrovésicules en vésicules moyennes et microvésicules, dont le colloïde a des vacuoles de résorption ou disparaît complètement ;

— stimulation de la cellule thyroïdienne (vacuoles intracytoplasmatiques, noyaux hypertrophiques, nucléoles géants) (C. I. Parhon et N. Sterescu).

3. La stimulation de la glande thyroïde pourrait expliquer directement certaines modifications morpho-physiologiques, biochimiques et hématologiques observées par C. I. Parhon et ses collaborateurs, après l'administration de lysat pulmonaire.

a) Ces modifications morpho-physiologiques (très évidentes chez le lapin, moins caractéristiques chez le rat albinos, absentes chez le cobaye) sont :

— augmentation du diamètre longitudinal du crâne, par rapport au diamètre transversal ;

— exophtalmie ;

— aspect soyeux du pelage ;

— augmentation de l'appétit (C. I. Parhon, G. Werner) ;

— multiplication des selles ;

— hausse de la diurèse dans certains cas cliniques ;

— élévation du métabolisme basal chez certains animaux d'expérience (C. I. Parhon).

b) Modifications biochimiques :

— Baisse de la lipidémie, de la cholestérolémie, du glycogène hépatique (C. I. Parhon, G. Werner, I. Kaplan, O. Grestchenko).

c) Modifications hématologiques :

— Stimulation de la réticulocytose, augmentation du nombre des hématies, phénomènes observés dans l'activité clinique et expérimentale (C. I. Parhon, G. Werner, Holban).

4. L'élaboration de la sécrétion pulmonaire paraît être contrôlée par un double mécanisme : nerveux et humoral.

a) Le contrôle nerveux est exercé par les nerfs vagues. Les lysats pulmonaires qui proviennent d'animaux bivagotomisés peu avant n'ont aucune action sur la pression artérielle et le rythme respiratoire (E. Vercovich et L. Kaplan de l'école de l'Académicien soviétique L. Stern).

b) Le contrôle humoral. Les recherches des professeurs Niţescu et Benetato ont prouvé que l'action hypodiérétique du poumon disparaît chez les animaux pancréatectomisés, pour réapparaître après l'administration d'insuline.

Il est possible que d'autres hormones interviennent également dans l'élaboration de l'hormone pulmonaire.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — *Glande thyroïde du rat no 1, après traitement.* Fréquentes microvésicules à cellules cubiques, accusant de mombreuses vacuoles intracytoplasmiques. Disparition du colloïde; grande abondance de tissu interstitiel. Cellules épithéliales interstitielles au noyau hypertrophique (400× condens. 1/1).

Fig. 2. — *Glande thyroïde du rat nº 2, après traitement.* Aspect similaire à celui de la figure précédente (400×condens. 1/1).

Fig. 3. — *Glande thyroïde du rat témoin nº 3.* Macrovésicules constituées de cellules aux noyaux de petite taille, prenant la coloration d'une manière homogène. Colloïde, fissuré par endroits, dans la lumière des macrovésicules. Tissu interstitiel pauvre (400×condens. 1/1).

Fig. 4. — *Glande thyroïde du cobaye nº 1, après traitement.* Vésicules aux dimensions moyennes, tapissées de cellules cubiques aux noyaux hypertrophiques. Le colloïde accuse constamment des vacuoles de résorption (400×condens. 1/1).

Fig. 5. — *Glande thyroïde du cobaye nº 2, après traitement.* Aspects similaires à ceux de la figure précédente (400×condens. 1/1).

Fig. 6. — *Glande thyroïde du cobaye témoin nº 1.* Macrovésicules à cellules endothéliformes. Colloïde intravésiculaire fort dense (900×condes 1/1).

Fig. 7. — *Glaude thyroïde du cobaye nº 1, après traitement.* Remarquable richesse de la glande en tissu interstitiel et présence de vacuoles de résorption dans le colloïde. Même champ que celui de la figure 4 (900 × condens. 1/1).

Fig. 8. — *Glande thyroïde du cobaye témoin nº 1.* Même champ que celui de la figure 6 (900 × condens. 1/1).

Fig. 9. — *Glande thyroïde du lapin nº 1 après traitement.* Remarquable abondance de tissu interstitiel dans la glande (400 × condens. 1/1).

Fig. 10. — *Glande thyroïde du lapin nº 2,* après traitement. Disparition presque complète de l'aspect vésiculaire qui est remplacé par celui de travées cellulaires (400 × condes. 1/1).

Fig. 11. — *Glande thyroïde du lapin nº 3, après traitement.* Mêmes aspects que ceux des figures précédentes (400× condens. 1/1).

Fig. 12. — *Glande thyroïde du lapin témoin nº 1.* Vésicules de dimensions moyennes remplies d'un colloïde ayant pris une teinte homogène, violet clair. Cellules vésiculaires cubiques ou légérement aplaties (400 × condens. 1/1).

Fig. 13. — *Glande thyroïde du lapin témoin nº 2.* Même aspect que celui de la figure précédente (400 × condens. 1/1).

BIBLIOGRAFIE

1. Bercovici E. et Kaplan L., *Du rôle des métabolites du poumon dans le réglage de la respiration et de la pression sanguine,* Bull. biol. méd. expér., U.R.S.S., 1940, t. 9, p. 475.
2. Nițescu I. I. și Benetato Gr., *La lipodiérèse pulmonaire* in vivo *et la sécrétion interne du pancréas,* C. R. Soc. Biol., 1929, t. 101, p. 71.
3. — *La lipodiérèse pulmonaire in vitro et la sécrétion interne du pancréas,* C. R. Soc. Biol., 1929, t. 101, p. 74.
4. Nițescu I. I., Popescu-Inotești C. și Cadariu I., *Cholestérinémie et cholestérolyse dans le diabète expérimental,* C. R. Soc. Biol., 1924, t. 90, p. 1067.
5. Parhon C. I., *Problèmes concernant l'appareil respiratoire au point de vue biologique et surtout endocrinologique.,* Medicina romînă, 1948, nr. 23.
6. Remond A., Colombies H. et Bernardbeig J., *Recherches sur le métabolisme de la cholestérine,* C. R. Soc. Biol., 1924, t. 90, p. 1029.
7. Roger H., Hathery F. et Binet L., *Action du poumon sur le sucre du sang.,* C. R. Soc. Biol., 1924, t. 90, p. 1228.

DESPRE MODIFICĂRILE MORFOLOGICE ŞI ÎN SPECIAL HISTOLOGICE LA ANIMALELE CU INSUFICIENŢĂ TIROIDIANĂ, GONADICĂ ŞI TIRO-GONADICĂ*

Într-o comunicare anterioară, privind factorii îmbătrînirii precoce, am arătat efectele insuficienţei mono- şi biglandulare, la şobolanii impuberi de ambele sexe. Astfel, pe un număr de 60 de animale am urmărit timp de 5 luni, efectele gonadectomiei, a etiroidării şi a gonadectomiei cu etiroidare în acelaşi timp.

În acea comunicare am conchis că insuficienţele endocrine pot fi considerate ca factori de îmbătrînire şi de scurtare a vieţii şi că această îmbătrînire este accentuată în insuficienţele biglandulare, şi pluriglandulare decît în cele monoglandulare.

Din aceste experienţe a reieşit însă, că există o deosebire de reacţie după sexul animalelor; astfel, etiroidarea simplă sau cea asociată gonadectomizării, produc o involuţie mai accentuată la animalele mascule, decît la cele femele.

În lucrarea de faţă, completăm observaţiile anterioare cu examenul histologic al glandelor endocrine, care au putut fi cercetate: *hipofiza, epifiza, suprarenalele, timusul, splina* şi *pancreasul.*

În ceea ce priveşte *hipofiza* la animalele gonadectomizate, lobul anterior are aspectul caracteristic dat de creşterea numărului celulelor bazofile şi de prezenţa celulelor de castraţie „în inel“. La animalele etiroidate, se observă numai o moderată creştere a celulelor bazofile. De remarcat, că în ambele loturi reacţia bazofilă este diferită după sex fiind mai intensă la femele. La animalele etiroidate şi gonadectomizate în acelaşi timp, aspectul este mult deosebit. La masculi, celulele bazofile sînt mult mai frecvente decît în cazurile precedente, dar sînt, în general mai mici, cu protoplasma intens colorată, coloidizată, uneori microvacuolată şi cu nucleul picnotic. Celulele în inel sînt excepţional de rare, eozinofilele sînt absente.

---

* În colaborare cu M. Pitiş şi Al. Botez. Comunicare prezentată la şedinţa Acad. R. P. R. din 5 iulie 1950. Publicată în Bul. şt. Secţ. şt. med. Acad. R. P. R., 1950, t. II, nr. 8, p. 1.

Celulele cromofobe sînt, în cea mai mare parte, de tip principal, dar mici, cu nucleii polimorfi și cu tendință la picnoză. Nu se disting zone de proliferare.

La femele, lobul anterior este format, aproape exclusiv, din celule bazofile de cele mai multe ori gigante, pînă la 30 μ, cu protoplasma slab bazofilă, coloidizată și nucleu periferic picnotic. Aceste celule se unesc frecvent, nucleii dispar și se constituie mici lacuri coloidale. O mică parte din celulele bazofile au protoplasma intens colorată, coloidă, uneori microvacuolată și cu nucleul cromatic. Celule eozinofile nu se întîlnesc. Dintre celulele cromofobe, sînt prezente numai cele de tip principal, care sînt mici, dese, cu protoplasmă puțină, perinucleară și nucleul cu cromatina distribuită reticular. Celulele principale sînt mai frecvente spre zona intermediară unde se întîlnesc și mici zone de proliferare.

În lobul intermediar și posterior al hipofizei nu sînt modificări importante.

Epifiza la animalele castrate se caracterizează prin apariția de celule vacuolate, mai frecvente fiind la femele. La animalele etiroidate nu sînt modificări caracteristice în timp ce la animalele cu insuficiență biglandulară, epifiza este formată din celule mici, dese, cu protoplasmă omogenă și nuclei poliformi, cu tendință la picnoză. Acest aspect este mai accentuat la masculi.

Suprarenalele la masculi gonadectomizați sînt ușor mărite de volum, cu glomerulara dispărută. În fasciculată, celulele prezintă semne de degenerescență, avînd tendință la balonizare, cu vacuole mari și nucleii picnotici ; în reticulară apar hemoragii întinse, iar în medulară, celulele au aspect de repaus. La femelele gonadectomizate, suprarenalele sînt mult crescute de volum. Dezvoltarea cea mai importantă o întîlnim în zona fasciculată, care prezintă celule fin alveolizate, încărcate cu lipide. O încărcare însemnată de lipide, găsim și în zona externă a glomerularei ca și în mare parte din reticulară. De semnalat, îndeosebi în regiunea reticulară, prezența de celule mici cu protoplasma eozinofilă și nucleul intens cromatic. Medulara are un aspect neomogen, datorit stadiilor diferite în care se găsesc celulele cromafine. Predomină însă celulele intens vacuolizate, de tip secretor, sau cu protoplasma încărcată de fine granulații bazofile considerate de tip presecretor.

La animalele etiroidate, suprarenalele nu diferă sensibil față de cele ale martorilor neoperați. La femele este de semnalat o moderată hipertrofie, iar la masculi o ușoară tendință la degenerescență lipoidică și o vasodilatație importantă în reticulară.

Masculii etiroidați și gonadectomizați, prezintă suprarenalele mici, cu fasciculata redusă, formată din celule cu aspectul celor în repaus, mici, cu protoplasma omogenă și nucleii picnotici. În zona externă a fasciculatei, apar hemoragii întinse cu tendință la formare de chiste. Zona medulară, mult dezvoltată, comparativ cu zona corticală, este formată din celule mari, de tip secretor, încărcate cu granulații. La femele se întîlnesc aspecte de degenerescență în zona fasciculată. Celulele sînt de dimensiuni variate, polimorfe, uneori balonizate, cu nuclei periferici, picnotici, alteori unindu-se și formînd mase în care se întîlnesc resturi nucleare. În zona dintre fasci-

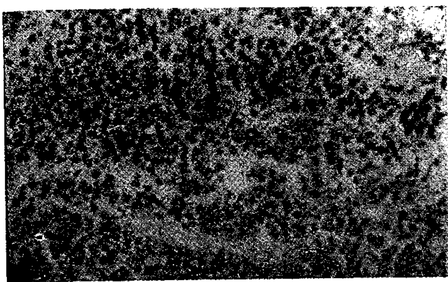


Fig. 1. — Hipofiza, şobolan castrat.

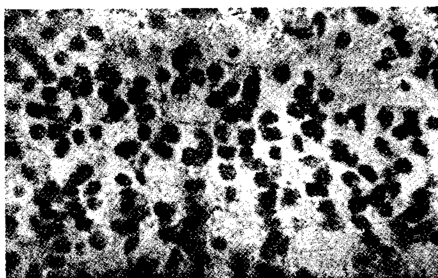


Fig. 3. — Hipofiza, şobolan castrat şi etiroidat.

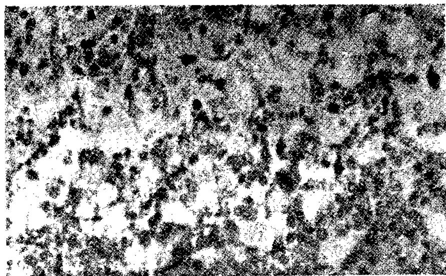


Fig. 2. — Hipofiza, şobolan castrat.



Fig. 4. — Hipofiza, şobolan castrat şi etiroidat.

culată şi glomerulară, celulele au protoplasma intens colorată, conţinînd vacuole de diferite dimensiuni. Nucleii sînt în general picnotici, întîlnindu-se frecvent cariolize. Reticulara este formată din celule de tip spongiocitar. În medulară, predomină celulele de tip secretor.

Timusul la animalele castrate este format din elemente limfoide mici, cu nucleii intens cromatici, elementele epiteloide, fiind foarte reduse. Nu se întîlnesc deosebiri semnificative după sex. La animalele etiroidate nu apar modificări histologice evidente faţă de animalele martore. La animalele cu insuficienţă biglandulară, şi îndeosebi la masculi, timusul este mult redus de volum, lobulii timici fiind înconjuraţi de un ţesut conjunctiv vascular, cu o infiltraţie eozinofilă. La periferia lobulilor, mai rar în centrul lor se întîlnesc celule cu aspect particular, probabil de origine mezenchimatoasă. Celulele sînt mari, uneori gigante, rotunde, cu protoplasmă omogenă uni- bi- sau trinucleate. Timocitele sînt reduse numeric prin infiltraţia conjunctivă. Elementele epiteloide sînt excepţional de rare.

Splina la animalele castrate este formată aproape exclusiv din elemente limfoide, pulpa roşie fiind foarte redusă. Un aspect asemănător se întîlneşte la animalele etiroidate. La animalele ce au suferit dubla intervenţie, pulpa roşie este mult dezvoltată îndeosebi spre zona periferică. Nu sînt deosebiri semnificative în raport cu sexul animalelor.

Pancreasul la animalele castrate, îndeosebi la femele, prezintă celule acinoase încărcate cu granulaţii de zimogen. Insulele Langerhans relativ numeroase, sînt intens vascularizate, iar celulele insulare au nucleii bogaţi în cromatină. La animalele etiroidate granulaţiile de zimogen sînt moderat scăzute, insulele fiind în schimb mai numeroase şi mai voluminoase. La animalele cu insuficienţă biglandulară, pancreasul acinos este format aproape exclusiv din celule cu protoplasmă bazofilă, în mare parte microvacuolate. Acest aspect apare mai manifest la masculi, unde celulele acinoase de la periferia glandei sînt, în general, mici, cu protoplasma omogenă, intens bazofilă şi retractată în jurul nucleului picnotic. Insulele Langerhans sînt rare, formate din celule mici cu protoplasma omogenă şi nucleul picnotic.

CONCLUZII

Observaţiile histologice completează pe cele clinice, modificările fiind deosebite nu numai după gradul insuficienţei mono- sau biglandulare, ci şi după sexul animalelor.

Reacţia bazofilă hipofizară la şobolanii masculi este mult mai puţin intensă faţă de cea a şobolanilor femele, atît la animalele gonadectomizate, cît şi la cele etiroidate. La masculii care au suferit dubla intervenţie, hipofiza are mai mult aspectul unei glande cu leziuni degenerative, pe cînd la femele, reacţia bazofilă este mult exagerată după dubla intervenţie. Acest din urmă fapt ridică problema unei relaţii sinergice dintre hormonii gonadotropi şi tireotropi. La epifiză, deosebirile sînt mai puţin nete. În ce priveşte suprarenalele, la masculi se observă reacţii de tip degenerativ şi hemoragii întinse, ceea ce ar traduce fenomene de insuficienţă, spre deosebire de femele, la care reacţiile sînt de tip hipertrofic cu tendinţa

de transformare spongiocitară a zonei corticale. Aspectul degenerativ se întîlnește numai în unele cazuri de insuficiență biglandulară. Deosebirile sînt mai puțin importante pentru restul glandelor endocrine.

Rezultatele confirmă existența corelațiilor dintre bazofilismul hipofizar și reacțiile corticosuprarenalei ; pe de altă parte, ele ridică problema unui răspuns diferit după sex. Reacția hipofizo-suprarenală, redusă la masculi, ar explica involuția și moartea mai timpurie a masculilor în raport cu femelele. În schimb, reacția importantă întîlnită la femele ar explica, nu numai existența acestora, dar ar ridica și problema dacă frecvența sindromului bazofil, ca și a reacțiilor hipercorticosuprarenale de climacterium la femele, nu sînt datorite tocmai reacțiilor mai intense hipofizo-suprarenale.

О МОРФОЛОГИЧЕСКИХ В ЧАСТНОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ У ЖИВОТНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ ИЛИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИХ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Авторы, считая, что недостаточности эндокринных желез являются факторами, вызывающими старение, исследуют на неполовозрелых крысах, самцах и самках результаты тиреоидэктомии, гонадэктомии и сочетания этих операций.

В одном из более ранних сообщений авторы доказали, что старение и укорочение жизни более выражены при недостаточности двух желез, чем при недостаточности одной железы, и что вообще инволюция более выражена у мужчин, чем у женщин.

В настоящем сообщении авторы дополняют результаты вышеупомянутых исследований гистологическим исследованием эндокринных желез. Гистологические результаты дополняют клинические наблюдения ; встреченные изменения зависят не только от степени недостаточности (одной или двух желез), но и от пола животного.

Так, базофильная реакция гипофиза более выражена у самок, чем у самцов, как у кастрированных животных, так и у животных, подвергнутых тиреоидэктомии. Эта базофильная реакция также более выражена при недостаточности двух желез, чем при недостаточности одной железы : этот факт ставит вопрос о синергидных соотношениях гонадотропных и тиреотропных гормонов.

Что касается надпочечников, то у самок наблюдается реакция гипертрофического характера как у кастрированных животных, так и у животных, подвергнутых тиреоидэктомии. Умеренные показатели дистрофии развиваются лишь у животных с комбинированной недостаточностью щитовидной железы и половых желез.

У самцов встречаются реакции дистрофического типа, сопровождаемые обширными кровоизлияииями как при недостаточности одной, так и при недостаточности двух желез. Результаты подтвердили существование соотношения гипофизарного базофилизма и реакций коры надпочечника; кроме того, реакция может завнсеть от пола. Гипофизарно-надпочечная реакция, слабо выраженная у самцов, может, очевидно, объяснить более раннюю инволюцию и частую смерть самцов по сравнению с самками.

Сильная реакция, наблюдаемая у самок, не только объясняет их большую сопротивляемость по сравнению с самцами, но и ставит вопрос, не является ли частота базофильного синдрома, как и климактерические гиперкортикоадреналовые реакции, последствием более резких гипофизо-надпочечииковых реакций.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Кастрированная крыса. Гипофиз.
Рис. 2. — Кастрированная крыса. Гипофиз.
Рис. 3. — Кастрнрованная и тиреоидэктомированная крыса. Гипофиз.
Рис. 4. — Кастрнрованная и тиреоидэктомированная крыса. Гипофиз.
Рис. 5. — Кастрированная крыса. Надпочечник.
Рис. 6. — Кастрироваиная крыса. Надпочечник.
Рис. 7. — Кастрированная и тиреоидэктомированная крыса. Вилочковая железа.
Рис. 8. — Кастрированная и тиреоидэктомированная крыса. Вилочковая железа.

A PROPOS DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES, ET SURTOUT HISTOLOGIQUES, CHEZ LES ANIMAUX ATTEINTS D'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE, GONADIQUE OU THYRO-GONADIQUE

RÉSUMÉ

Considérant les insuffisances glandulaires comme des facteurs de vieillissement, l'auteur suis, sur des rats impubères des deux sexes, les effets de la thyroïdectomie, de la gonadectomie et de ces deux opérations associées.

L'auteur a montré dans une Note antérieure que le vieillissement et l'abrègement de la vie sont plus manifestes dans l'insuffisance biglandulaire et que, dans l'insuffisance monoglandulaire et en général, l'involution est plus manifeste chez l'homme que chez la femme.

Dans la Note présente, l'auteur complète les résultats de l'évolution par l'examen histologique des glandes endocrines. Les résultats histologiques complètent les résultats cliniques; les modifications rencontrées varient en fonction non seulement du degré d'insuffisance, mono- ou biglandulaire, mais aussi du sexe de l'animal.

Ainsi, la réaction basophile dans l'hypophyse est plus intense chez la femelle que chez le mâle, tant chez les animaux gonadectomisés, que chez les animaux éthyroïdés. D'autre part, cette réaction basophile est plus im-

portante dans l'insuffisance biglandulaire que dans l'insuffisance monoglandulaire ; ce fait pose le problème des corrélations synergiques entre les hormones gonadotropes et thyréotropes.

En ce qui concerne les surrénales, on observe chez les femelles une réaction du type hypertrophique, tant chez les animaux gonadectomisés, que chez les éthyroïdés ; des indices modérés de dégénérescence apparaissent seulement chez les animaux présentant une insuffisance thyréo-gonadique.

Les mâles accusent parfois des réactions du type dégénératif, accompagnées d'hémorragies massives dans la zone fasciculée, tant dans les insuffisances monoglandulaires, que dans les insuffisances biglandulaires. Les résultats ont vérifié les corrélations entre le basophilisme hypophysaire et les réactions corticosurrénales ; d'autre part, ils soulèvent la question des variations de la réponse selon le sexe. La réaction hypophyso-surrénale, réduite chez les mâles, expliquerait l'involution et la mort prématurée des mâles par rapport aux femelles.

L'importante réaction constatée chez les femelles explique leur résistance, comparativement aux mâles, mais en même temps, soulève la question si la fréquence du syndrome basophile et les réactions hypercortico-surrénales climatériques de la femme ne seraient pas dues à des réactions hypophyso-surrénales plus intenses.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — *Hypophyse*. Rat châtré.
Fig. 2. — *Hypophyse*. Rat châtré.
Fig. 3. — *Hypophyse*. Rat châtré et éthyroïdé.
Fig. 4. — *Hypophyse*. Rat châtré et éthyroïdé.
Fig. 5. — *Surrénale*. Rat châtré.
Fig. 6. — *Surrénale*. Rat châtré.
Fig. 7. — *Thymus*. Rat châtré et éthyroïdé.
Fig. 8. — *Thymus*. Rat châtré et éthyroïdé.

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

ASUPRA EXISTENȚEI UNUI ANTAGONISM ÎNTRE FUNCȚIILE OVARULUI ȘI ALE TIROIDEI *

Marea influență exercitată de glandele cu secreție internă asupra metabolismului și în consecință, asupra echilibrului fenomenelor chimice ce se petrec în organismul nostru, dă studiului acestor organe o importanță care n-ar putea fi contestată de nimeni. Cunoaștem destul de bine, azi, simptomele corespunzătoare deficitului unora din aceste organe, cum ar fi tiroida (1), (2) și ovarul (3).

Deși au apărut în ultimii ani un număr mare de lucrări importante asupra problemei secrețiilor interne, multe fapte sînt încă departe de a fi elucidate.

Astfel, și aceasta este un punct important — există o corelație, din cele mai intime, între diferitele glande cu secreție internă, în așa fel încît, alterarea uneia se răsfrînge asupra funcțiilor altora. Pineles (4) în 1899 și noi (5), un an mai tîrziu, am insistat asupra amănuntelor acestei corelații.

Relațiile existente între ovare și tiroidă au atras adeseori atenția observatorilor și au făcut subiectul multor lucrări foarte interesante. Astfel, Gomez Ocana (6), (7), Fischer (8), Lange (9), Latzko (10), Hertoghe (1), Frascali (11), Blondel (12), Dupuy (13), Dalché (14), Gauthier (15), Dupré et Pagniez (16), Lorand (17) s-au ocupat de studiul acestei probleme. Cu excepția unui mic număr de autori, asupra părerilor cărora vom reveni, cea mai mare parte din acei care au căutat să studieze relațiile dintre ovar și tiroidă n-au aprofundat suficient natura acestor relații. Acești autori s-au mulțumit, de cele mai multe ori, să constate existența acestor relații, și consultînd lucrările lor, nu s-ar putea spune dacă cele două glande au o acțiune sinergică, ceea ce au afirmat unii autori — în mod gratuit după părerea noastră — sau dacă, dimpotrivă, ele au o acțiune diametral opusă.

---

* În colaborare cu M. Goldstein. Publicat în Arch. gén. méd., 1904.

Intr-o comunicare pe care Charles Féré a prezentat-o, în numele nostru, la Societatea de biologie, am susținut că există un veritabil antagonism între funcția ovarului și aceea a tiroidei (18).

Aceasta a trecut însă neobservată, și într-o comunicare, pe care Lorand (17) a prezentat-o la ultimul Congres de medicină, se constată că autorul consideră ovarul și tiroida ca exercitînd o acțiune aproape analogă asupra schimburilor nutritive. O atare confuzie nu poate decît să dăuneze progresului în elucidarea problemei. Iată de ce ne propunem în lucrarea de față să reluăm studiul acesteia mai amănunțit.

Inainte însă de a expune faptele pe baza cărora vom căuta să stabilim existența antagonismului, este de datoria noastră să cităm pe autorii care ne-au precedat pe această cale. Astfel, Hertoghe, în lucrările sale, insistă asupra acțiunii inhibitorii pe care o exercită tiroida asupra menstruației și ajunge la concluzia generală care, cu cîteva rezerve, este expresia însăși a adevărului:

„Cu cît funcțiile tiroidiene sînt mai diminuate cu atît funcțiile utero-ovariene sînt mai exagerate" (1).

La rîndul său, Blondel susține că antagonismul dintre tiroidă și aparatul genital este dovedit de numeroase fapte, citînd în sprijinul acestei păreri oprirea metroragiilor sau numai a menstruației sub influența tratamentului tiroidian, acțiunea cu siguranță opusă a glandelor genitale și a tiroidei asupra creșterii și acțiunea favorabilă a „ovarinei" în boala Basedow. El mai citează o lucrare a lui Frascali care pare favorabilă teoriei antagonismului. In sfîrșit, Gabriel Gauthier susține că glandele genitale și tiroida au o acțiune diametral opusă, asupra creșterii scheletului.

Acestea sînt faptele relatate de autorii care, înaintea noastră au admis existența antagonismului tiro-ovarian. Nu le cunoșteam, de altfel, atunci cînd am prezentat comunicarea noastră. Sîntem fericiți să putem constata astăzi unitatea de vederi care există între noi și autorii citați și vom încerca să arătăm în prezenta lucrare că existența antagonismului de care vorbim este dovedită de un număr atît de mare de fapte, încît nu ne mai este îngăduit să-l ignorăm.

Antagonismul între tiroidă și ovare poate fi constatat în două feluri:

1. Prin modificarea directă pe care o produce acțiunea exagerată sau diminuată a unuia, din aceste organe, în funcția și morfologia celuilalt.

2. Prin efectul contrar pe care îl au cele două glande asupra organelor sau țesuturilor.

Aceste cercetări pot fi făcute experimental pe animale, intervenind direct asupra tiroidei sau a ovarelor, sau la om, în diferitele modificări morbide ale acestor glande, ori după ablația lor totală sau parțială în scop terapeutic.

Vom studia întîi acțiunea reciprocă a ovarului și tiroidei; apoi vom arăta acțiunea diferită asupra diverselor aparate, sisteme, țesuturi și funcții ca și influența lor asupra schimburilor nutritive.

ACŢIUNEA ANTAGONISTĂ A OVARULUI ASUPRA TIROIDEI, PRECUM ŞI A ACESTEIA DIN URMĂ ASUPRA OVARELOR

Se cunoaşte hipertrofia frecventă a tiroidei la epoca menopauzei, în consecinţă, încetarea sau diminuarea funcţiilor ovarelor dă loc unei măriri de volum a tiroidei însoţită adesea, după cum vom vedea, de fenomene de hipertiroidism.

Lange şi alţi autori au pus în evidenţă hipertrofia tiroidei în timpul sarcinii, altă circumstanţă în care funcţia ovarelor este cu siguranţă redusă.

În mod experimental, Cecca (19) a găsit hipertrofia tiroidei prin acumularea substanţei coloide în veziculele glandei, după ablaţia ovarelor sau a testiculelor.

Faptele citate ne conduc să conchidem, logic, că activitatea ovariană are o influenţă inhibitoare asupra tiroidei.

Echilibrul fiind rupt prin diminuarea funcţiei ovariene, tiroida nu întîrzie să-şi mărească volumul şi să devie hiperfuncţională.

Aceeaşi acţiune inhibitoare este exercitată, la rîndul ei, de către glanda tiroidă asupra funcţiei şi morfologiei ovarelor. Fără să vorbim de acţiunea opoterapiei tiroidiene asupra menstruaţiei, vom aminti că Hoffmeister (20), extirpînd tiroida la animale şi examinîndu-le ovarele, microscopic, a observat o maturaţie spontană şi prematură a foliculilor ovarieni. Deci, suprimarea secreţiei tiroidiene aduce după sine o accelerare a evoluţiei foliculilor.

INFLUENŢA ANTAGONISTĂ A TIROIDEI ŞI A OVARELOR ASUPRA SISTEMULUI OSOS

Faptele care dovedesc această acţiune opusă sînt destul de numeroase şi de concludente. Tiroida favorizează dezvoltarea şi creşterea oaselor. Faptul este dovedit prin oprirea osificaţiei la mixedematoşi şi prin însemnata ameliorare ce se obţine la aceşti bolnavi, mai ales din punct de vedere al sistemului lor osos, prin întrebuinţarea tratamentului tiroidian.

Experimental, Akopenko (21), extirpînd tiroida la animale tinere, a constatat o oprire a dezvoltării tuturor ţesuturilor, şi îndeosebi a sistemului osos. Alţi autori, printre care Jeandelize, ajung la concluzii similare.

Această acţiune remarcabilă a tiroidei asupra osteogenezei apare de asemenea foarte evidentă cînd se consideră acţiunea numitei glande asupra consolidării fracturilor.

Bazîndu-se pe experienţele lui Hanau şi Steinlein, Gabriel Gauthier s-a gîndit cel dintîi că întîrzierea consolidării în cîteva cazuri de fracturi se poate datori unui oarecare grad de hipotiroidism şi a prescris administrarea tiroidei în aceste cazuri. Rezultatele obţinute de atunci, de marea majoritate a autorilor, ca Reclus, Quenu, Folet, Ferria, Tronchet, Dejace, Poirier, confirmă în mod evident această acţiune a opoterapiei tiroidiene asupra osteogenezei. Pentru Gabriel Gauthier, chiar cazurile foarte puţin numeroase în care nu s-au înregistrat succese, nu fac decît să confirme eficacitatea tratamentului, căci

este evident că acesta nu va fi activ în cazurile în care întîrzierea consolidării depinde de o altă cauză decît hipotiroidismul, de exemplu de o cauză mecanică. B a y o n (22), pe teren experimental, a obținut rezultate analoge.

În ce privește rezultatele contradictorii ale lui C a r r i è r e și V a n v e r t s (23), trebuie să ne întrebăm dacă ele nu sînt datorite dozei, poate prea puternice, de tiroidă administrată animalelor, căci, G a b r i e l G a u t h i e r ne pune în gardă împotriva utilizării tratamentului tiroidian, în cazurile de fractură, la indivizii a căror tiroidă nu este insuficientă.

Acțiunea secreției interne a ovarelor asupra sistemului osos este cu totul opusă aceleia a glandei tiroide. Se știe că F e h l i n g privește osteomalacia ca fiind datorită unei alterări a funcțiilor ovariene și că în această boală el a obținut bune rezultate prin castrare. Astfel, T r u z z i afirmă că a obținut 82 vindecări din 97 de cazuri, P o l g a r, 6 din 7 cazuri, B u s c h e — H a d d e n h a u s s e n 5 din 6 cazuri operate.

Se știe, pe de altă parte, că pubertatea, care este caracterizată tocmai prin intrarea în funcție a glandelor genitale, este urmată curînd de oprirea creșterii. B l o n d e l ca și G a u t h i e r au observat că indivizii cu instincte sexuale precoce rămîn mici, giganții sînt adesea impotenți, eunucii castrați în timpul copilăriei prezintă o dezvoltare exagerată și aproape ridiculă a mîinilor și a picioarelor. Nu avem date suficiente pentru a judeca efectul castrării ovariene, în timpul copilăriei, la femei. Este totuși probabil că ea trebuie să acționeze în același fel cu ablația testiculelor la bărbat.

Oricare ar fi situația, ni se pare că în ceea ce privește sistemul osos, antagonismul între ovar și tiroidă este evident.

INFLUENȚA ANTAGONISMULUI TIROIDEI ȘI A OVARULUI ASUPRA ȚESUTULUI ADIPOS

Tiroida exercită cu siguranță o acțiune frenatoare asupra dezvoltării țesutului adipos.

Acțiunea energică a opoterapiei tiroidiene în obezitate este incontestabilă. S c h ö n d o r f f (24), ca mulți autori, a constatat că administrarea de tiroidă provoacă o mărire însemnată a schimburilor nutritive, o oxidație mai activă care se face — după acest autor — la început pe seama grăsimii organismului și mai tîrziu a albuminei. Este adevărat că J a v a l a susținut recent contrariul, însă oricum ar fi, acțiunea tiroidei în obezitate este foarte evidentă. Pe de altă parte, așa cum afirmă L o r a n d, există legături foarte strînse între cazurile de obezitate și mixedemul complet, frust sau parțial. De altfel, anumite constatări anatomo-clinice arată relația insuficienței tiroidiene cu obezitatea. Astfel, C h a u f f a r d a găsit scleroza glandei la un obez ereditar, în timp ce D e r c u m, în cazurile bolii care îi poartă numele, ori de cîte ori a examinat tiroida a găsit-o atrofică și prezentînd diferite leziuni.

Dimpotrivă, ovarele favorizează depunerea grăsimilor.

Într-adevăr, țesutul adipos este în general mai dezvoltat la femeie, chiar atunci cînd trăiește în condiții identice cu ale bărbatului, obezitatea fiind în general mai frecventă la sexul feminin. Castrarea ovariană este

cîteodată urmată de slăbire. Într-un caz, citat de Rénon și Heitz (25) menopauza a făcut să înceteze apariția lipoamelor.

În domeniul experimental, Dalché și Milian au obținut rezultate concordînd perfect cu ceea ce susținem noi. Într-adevăr, ei au constatat dezvoltarea unei adipoze considerabile la o cățea supusă tratamentului ovarian.

ACȚIUNEA ANTAGONISTĂ A CELOR DOUĂ GLANDE ASUPRA SISTEMULUI PILOS

Tiroida favorizează creșterea și bogăția sistemului pilos. La mixedematoși și infantili, părul este puțin dezvoltat și poate chiar să lipsească. În asemenea cazuri opoterapia dă rezultate remarcabile și Hertoghe a publicat exemple extrem de doveditoare însoțite de fotografia bolnavilor înainte și după tratament.

Secreția ovariană, după cum credem că am dovedit într-o lucrare anterioară, împiedică pînă la un oarecare punct dezvoltarea sistemului pilos, acesta fiind mai mult sau mai puțin abundent la femeie decît la bărbat. O probă că secreția ovariană exercită o acțiune inhibitoare asupra dezvoltării sistemului pilos o găsim în faptul apariției bărbii și mustăților la femeie în timpul menopauzei, în unele cazuri de castrare sau după alte tulburări și alterări ale ovarelor. În amenoree, Teplischin a atras atenția asupra dezvoltării excesive a sistemului pilos.

ACȚIUNEA ANTAGONISTĂ A OVARULUI ȘI A TIROIDEI ASUPRA APARATULUI CARDIO-VASCULAR PRECUM ȘI ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VASOMOTOR

Tiroida are o acțiune acceleratoare asupra frecvenței cardiace, care este redusă la mixedematoși și crește prin opoterapia tiroidiană, atît la bolnavi cît și la oamenii sănătoși. În insuficiența ovariană, tahicardia este frecventă, și Bailleau, în teza sa, a insistat asupra acestei tulburări. Opoterapia ovariană are, dimpotrivă, o acțiune moderatoare, așa cum am arătat-o într-o lucrare în colaborare cu Papinian.

Tiroida are o acțiune vaso-dilatatoare periferică, fapt care se traduce printr-o ridicare marcată a temperaturii tegumentelor și printr-o senzație de căldură la bolnavii cu hipertiroidism spontan sau terapeutic. Dimpotrivă, mixedematoșii și cei cu insuficiență tiroidiană se plîng de o senzație de frig.

Ovarele exercită o acțiune contrarie. Acest lucru este dovedit de faptul că în timpul menopauzei, la femeile castrate sau cu leziuni ovariene, există o vasodilatație periferică însoțită de senzație de căldură, bine cunoscutele valuri de căldură, pe care opoterapia ovariană le face imediat să dispară.

Mai puțin elucidată este problema acțiunii uneia sau alteia din cele două glande asupra tensiunii arteriale. Charles Livon susține că tiroida exercită o influență hipertensivă, pe cînd aceea a ovarului ar fi hipotensivă. Dacă acest fapt ar fi bine stabilit antagonismul ar fi și aici

manifest. Însă alţi autori, ca Oliver şi Shäffer, Haskovek, Gley şi Langlois susţin că tiroida ar avea şi ea o acţiune hipotensivă Cyon şi Oswald conchid că în timp ce extractele de tiroidă, ca iodotirina şi tiroglobulina, produc o diminuare a tensiunii arteriale, un alt preparat obţinut din tiroida umană, prin digestia acestuia în tripsină, ar produce la cîini şi la iepuri o mărire însemnată a tensiunii cu accelerarea manifestă a bătăilor cardiace. Pentru a ne orienta puţin, am încercat să examinăm cîteva cazuri clinice din acest punct de vedere. Examinînd tensiunea la o cretină, cu siguranţă hipotiroidiană, am găsit o micşorare însemnată şi se pare, este aici locul să amintim, că Mugia a găsit şi el, presiunea arterială scăzută în mixedem. Deci, dacă facem abstracţie de contradicţiile experimentatorilor şi dacă rămînem pe terenul clinicii, antagonismul se menţine şi din acest punct de vedere.

La aceste fapte, se cuvine să adăugăm rolul antagonist al celor două glande asupra coagulabilităţii sîngelui, care este micşorată de ovar şi mărită de către tiroidă.

ACŢIUNEA ANTAGONISTĂ ASUPRA SECREŢIEI SUDORALE

Această acţiune este cu siguranţă strîns legată de influenţa celor două glande asupra vasomotorilor.

Unul din simptomele cele mai frecvente întîlnite în insuficienţa ovariană este transpiraţia exagerată pe care opoterapia respectivă o face să dispară. Acelaşi fenomen îl întîlnim în hipertiroidism, în timp ce mixedematoşii nu transpiră niciodată.

ACŢIUNEA ANTAGONISTĂ ASUPRA SECREŢIEI LAPTELUI

Este astăzi un fapt bine cunoscut că operaţia castrării face să sporească secreţia laptelui. O vacă supusă castrării dă, în primul an după operaţie, 1300 pînă la 1400 litri de lapte mai mult decît înaintea castrării. Apariţia menstruaţiei diminuează secreţia laptelui.

Hertoghe, experimentînd pe animale, a observat că sub acţiunea extractului tiroidian, secreţia laptelui este evident mărită iar Byron Bramwell a observat acelaşi efect al opoterapiei tiroidiene la o femeie supusă acestui tratament.

Antagonismul ne apare deosebit de evident. Totuşi, anume fapte vin să arunce oarecare umbră asupra problemei. Astfel, Jeandelize, tiroidectomizînd o iepuroaică gravidă, a observat că secreţia laptelui persistă şase luni după fătare. Richon şi Jeandelize confirmă acest fapt care este în contradicţie cu experienţele lui Hertoghe. Ar fi, cu siguranţă, paradoxal ca tiroidectomia şi opoterapia tiroidiană să aibă aceeaşi influenţă asupra secreţiei lactate.

Nu este dovedit că fenomenul semnalat de aceşti autori este constant, chiar Jeandelize nu l-a observat la o femeie atinsă de mixedem frust, care născuse şi al cărei copil n-a supravieţuit. Trebuie să ne întrebăm care este valoarea calitativă al laptelui animalelor tiroidectomizate. Ea nu poate fi în nici un caz comparabilă aceleia a laptelui normal, care conţine

principiul secreției tiroidiene, principiu atît de util pentru dezvoltarea ființelor tinere, care trece cu siguranță în lapte, așa cum dovedește apariția mixedemului, numai după înțărcare, precum și apariția hipertiroidismului la un copil de șase luni a cărui mamă era supusă tratamentului cu glanda amintită.

În literatura medicală, există observații curioase de hipertrofie marcată a mamelelor. Patogenia acestei tulburări este încă obscură. În aceste cazuri pare a se manifesta antagonismul tiroovarian. Într-un caz publicat de Djemil (26), în urma extirpării la un bărbat a mamelelor hipertrofiate, au apărut simptome de mixedem. La femei, hipertrofia mamelelor este însoțită de manifestări de deficit ovarian. Acest fapt este cunoscut de multă vreme. Bouchacourt, în dicționarul lui Dechambre, afirmă că hipertrofia mamelelor coincide, de obicei, cu sterilitatea, că ea se dezvoltă la pubertate sau la apariția menopauzei și că este totdeauna însoțită de tulburări ale organelor genitale. Bărdescu (27), care a publicat un caz asemănător, spune, cu drept cuvînt, că nu este vorba de o anomalie ci de o distrofie determinată de o tulburare a secreției ovariene.

Unii autori, admițînd corelația dintre ovare și glandele mamare, au încercat castrarea ca un tratament al cancerului de sîn. Dacă unii au crezut că au avut vindecări datorite acestui tratament, majoritatea autorilor sînt încă sceptici, și Lucas Championnière, în discuția ce a urmat la Societatea de chirurgie din Paris, comunicării lui Reynès, arată că vindecarea cancerului sînului prin castrare n-a fost dovedită niciodată.

Oricum ar fi, în stare normală, castrarea ovariană nu este urmată de atrofia mamelelor. Astfel, Delbert, într-un mare număr de cazuri, n-a observat un atare fapt. Deci, dacă lăsăm la o parte anumite fapte patologice, puțin precise, vedem că antagonismul între cele două glande este manifest în acțiunea lor asupra secreției lactate.

ACȚIUNEA ANTAGONISTĂ A OVARULUI ȘI A CORPULUI TIROID ASUPRA SCHIMBURILOR NUTRITIVE

Cu această problemă sfîrșim seria faptelor destul de numeroase, prin care încercăm să stabilim existența antagonismului între cele două glande.

Un mare număr de autori, a căror listă ar fi prea lungă pentru a o cita aici, au studiat acțiunea tiroidei asupra metabolismului. Nu este aceeași situație în ceea ce privește ovarul, și nu putem cita, din acest punct de vedere, decît cercetările lui Caratullo și Tarulli, Gomez, o observație a lui Senator și lucrarea lui Parhon și Papinian (28).

În ce privește tiroida, aproape toți autorii sînt de acord că ea acționează energic asupra fenomenelor de asimilare și dezasimilare. Vom studia, în mod paralel, acțiunile acestor două glande.

EFECTELE ANTAGONISTE ASUPRA OXIDĂRILOR

Tiroida mărește oxidările. Unii autori admit, nu știm din ce motive, că ovarele acționează în același sens. Credem că se petrece tocmai contrariul. Se știe, într-adevăr, că Andral și Gavaret, Sonden și

Tigerstedt au arătat că eliminarea acidului carbonic prin expirație este mai mică la femeie decît la bărbat. Această deosebire este în relație cu menstruația, deci cu ovarele, fiind mai marcată în timpul activității genitale, suspendată în timpul sarcinii și tinzînd să dispară o dată cu instalarea menopauzei.

Așa cum este ușor de constatat din cele ce am spus, această acțiune moderatoare a oxidărilor merge paralel cu activitatea funcțională a ovarelor. De altfel, în această acțiune moderatoare a ovarelor asupra oxidărilor trebuie să se caute motivul dezvoltării mai abundente a țesutului adipos la femeie, ca și adipoza considerabilă pe care, Milian și Dalché au obținut-o la cățeaua lor prin administrarea glandei ovariene.

ACȚIUNEA ASUPRA ELIMINĂRII UREEI

Dacă pentru majoritatea funcțiilor există un antagonism între cele două glande, se pare că în ce privește eliminarea ureei, ele au mai curînd o acțiune sinergică.

Se știe că tiroida mărește în mod însemnat, eliminarea acestei substanțe. Pentru Gomez (29), ovarul n-ar avea nici o influență, însă Senator, Parhon și Papinian au observat, sub acțiunea opoterapiei ovariene, o exagerare manifestă a eliminării ureei. Noi am constatat o diminuare marcată a acestei substanțe în urina unei femei castrate.

ACȚIUNEA CELOR DOUĂ GLANDE ASUPRA ELIMINĂRII ACIDULUI FOSFORIC

Se știe, în urma cercetărilor lui Caratullo și Tarulli, Gomez etc., că ovarele cresc eliminarea cantității de acid fosforic, care diminuează prin castrare. Pe de altă parte, Jeandelize, la o oaie și la un iepure tiroidectomizați, cărora Pagel le-a efectuat analiza urinii, a constatat diminuarea ureei și a clorurilor și o sporire a fosfaților.

Trebuie să semnalăm faptul că, în mixedem, cantitatea de acid fosforic eliminată prin urină este diminuată și că este dimpotrivă exagerată prin tratamentul tiroidian. Aceste din urmă fapte nu concordă cu primele, și nu știm cauza.

Problema trebuie deci studiată din nou. Ar mai trebui să se știe dacă acțiunea ovarului și a tiroidei se exercită asupra acelorași elemente în ce privește acidul fosforic eliminat.

ACȚIUNEA OVARULUI ȘI A TIROIDEI ASUPRA ELIMINĂRII CLORURILOR

Eliminarea acestor săruri se mărește sub influența tiroidei. Acțiunea secreției ovariene nu pare destul de manifestă, însă problema a fost foarte puțin studiată

ACȚIUNEA ANTAGONISTĂ ASUPRA ELIMINĂRII CALCIULUI

Din acest punct de vedere, regăsim antagonismul manifest între cele două glande. Tiroida determină retenția acestui element în organism, așa cum rezultă din cercetările lui Moraczewski și ale unuia dintre noi făcute în colaborare cu Papinian. Ovarul exercită, dimpotrivă, o acțiune antagonistă.

Ne permitem să atragem atenția asupra importanței acestei funcții antagoniste a celor două glande, asupra fenomenelor metabolice. Într-adevăr, ea ne dă explicația opririi dezvoltării scheletului la mixedematoși, normalizarea dezvoltării lui, la acești bolnavi, sub influența opoterapiei tiroidiene, vindecarea osteomalaciei prin castrare. Ne explică de asemenea și îngroșarea, uneori considerabilă, a calotei craniene, pe care Parhon și Papinian au observat-o la bolnave atinse de insuficiență ovariană, și care trebuie apropiată cu siguranță de aceea observată în acromegalie.

Se cunoaște de altfel că Moraczewski a observat în această boală o retenție marcată a calciului, retenție pe care opoterapia nu face decît să o exagereze.

Persistența sau reviviscența timusului, după Basch, determină retenția sărurilor de calciu. Se vede deci că, cel puțin în anumite cazuri de acromegalie, tulburările metabolismului pot recunoaște mai multe cauze: exagerarea anumitor funcții (hipofizare), persistența anumitor funcții embrionare (aceea a timusului), așa cum susține Massalongo și în sfîrșit abolirea altor funcții (cele ale ovarului). Trebuie să se țină seama de aceste fapte în patogenia acromegaliei și a gigantismului, ceea ce Launois și Roy au făcut de altfel în admirabilele lor lucrări asupra gigantismului (30).

ACȚIUNEA ANTAGONISTĂ ASUPRA ELIMINĂRII ARSENICULUI

După cercetările lui Armand Gautier, tiroida fixează arsenicul pe care-l redă organismului sub o formă de combinație organică.

Ovarele, dimpotrivă, prin sîngele menstrual, elimină arsenicul din organism.

ANTAGONISMUL CELOR DOUĂ GLANDE ASUPRA ELIMINĂRII IODULUI

Același rol este jucat de cele două glande față de eliminarea iodului care este distribuit organismului prin intermediul tiroidei și eliminat prin menstruație. La bărbat, iodul și arsenul se elimină prin epiderm și peri.

★

Dacă comparăm acțiunea ovarului și aceea a corpului tiroid asupra schimburilor, constatăm, exceptînd influența lor asupra eliminării ureei și poate aceea a clorurilor si a acidului fosforic, prezența antagonismului, deja semnalat cînd am studiat acțiunea acestor glande asupra altor funcții sau asupra anumitor țesuturi și aparate.

Vom adăuga, la această lucrare, buletinul unei analize de urină provenind de la o femeie care a fost castrată în urmă cu treisprezece ani.

	În stare normală	*În acest caz*
Reacția	acidă	slab acidă
Uree	25,37	10,80
Acidul uric	0,40	0,30
Creatinină	0,80	0,22
Clor	10,50	14,40
Fosfat de calciu	0,31	absent
Oxalat de calciu	—	prezent

Acest caz confirmă diminuarea ureei în insuficiența ovariană și mai ales absența fosfatului de calciu și retenția acestor săruri în organism, așa cum a susținut unul din noi într-o lucrare în colaborare cu Papinian.



În paginile precedente, ne-am ocupat de studiul funcțiilor acestor două glande și am văzut că ele sînt aproape diametral opuse. Pentru cazurile patologice, ne-am referit numai la acele asupra patogeniei cărora toată lumea este de acord, ca mixedemul sau insuficiența ovariană. Vom vedea acum că antagonismul se manifestă și în cursul altor boli ca gușa exoftalmică, cloroza etc.

Boala Basedow este datorită, pentru majoritatea autorilor, unei exagerări a funcțiilor tiroidei, exagerarea provocînd aproape toate simptomele acestei boli. Într-adevăr, constatăm că aceste simptome se găsesc și la indivizii tratați cu doze puternice de tiroidă : tahicardie, vasodilatații periferice cu senzație de căldură, transpirație exagerată etc.

Ultimele cercetări asupra tratamentului gușii exoftalmice, prin seruri și lapte de la animale tiroidectomizate, ca și studiul schimburilor nutritive în această boală făcut de Lustig, Magnus Lévy, Schotz, Schiodte, sprijină acest fel de a vedea. În ceea ce ne privește, admitem că în marea majoritate a cazurilor de Basedow, există o hipertiroidizare.

Admițînd acest fapt, ar trebui să regăsim în boala Grawes acțiunea antagonistă exercitată de hipersecreția tiroidiană asupra ovarelor. Într-adevăr, trecînd în revistă diferitele simptome ale gușii exoftalmice, constatăm cert acest antagonism. Prin această acțiune antagonistă, trebuie în primul rînd să explicăm acțiunea salutară a opoterapiei ovariene în boala Basedow (Delaunay, Tillé, Moreau etc.). Pe de altă parte, la cazurile de gușă exoftalmică incipientă se constată dismenoree sau chiar amenoree, tulburări care dispar cînd gușa se ameliorează sau se vindecă. Celelalte simptome, ca vasodilatația, valurile de căldură, hiperhidroza și tahicardia sînt comune bolii Basedow și insuficienței ovariene.

Să trecem acum la cloroză. Hippocrate și Galien au admis raportul între această boală și aparatul genital al femeii. Pinel, Cullen, Peau, Moutard-Martin, Trousseau, Pidoux, Rokitanski, Fraenkel, Blondel etc. admit acest raport dîndu-i diferite interpretări. Etienne și Demange pun cloroza pe seama insuficienței ovariene.

N-avem intenția de a face aici critica diferitelor teorii emise asupra patogeniei acestei boli. Faptul care nu se poate contesta este că, în cursul ei, se întîlnesc concomitent manifestări de deficit ovarian și de hipertiroidism sau cel puțin de basedowism.

Amenoreea sau dismenoreea lipsesc rareori în cazurile de cloroză.

În ceea ce privește tiroida, ea este mai mult sau mai puțin hipertrofiată (în 82% din cazuri).

După Hayem, există cloroze fără hipertiroidism, cu o formă frustă de Basedow și în mod excepțional cu o adevărată gușă exoftalmică. Pentru numitul autor, o atare asociere nu s-ar datori decît terenului comun, „degenerescența". Însă ni se pare că s-a abuzat oarecum de acest cuvînt.

Relația antagonistă între ovar și tiroidă n-ar putea explica mai bine această coexistență? Într-adevăr, opoterapia ovariană în cloroză a dat, după Spillmann și Etienne, Huet, Touvenin, Jacob, rezultate satisfăcătoare. Jeulain și Capitan, obținînd bune rezultate cu iodotirină, admit că, cloroza poate fi o formă de intoxicare tiroidiană. Aceste fapte ar dovedi, poate, că în unele cazuri de cloroză există nu numai o simplă exagerare, dar și o pervertire a funcției tiroidiene.

Moraczewski (31), (32), (33) a studiat schimburile nutritive în cloroză găsind că există o retenție a clorurilor în sînge și că eliminarea acestor săruri prin urină este diminuată. După acest autor, retenția din cloroză este mai puțin pronunțată decît acea observată în alte anemii grave. Pentru fosfor este contrariul. Fosforul, în schimb, este eliminat în cantitate mai mare prin urină și micșorat proporțional în sînge.

Parmentier admite că există de asemenea în cloroză o diminuare a ureei, a clorurilor și a fosfaților, eliminați prin urină. În ce privește fosfații, nu există acord perfect între ceea ce susține acest autor și rezultatele lui Moraczewski. Mi se pare, probabil, că trebuie să existe forme de cloroză în care formula bilanțului nutritiv este în relație cu modificări în secreția internă a ovarului și a tiroidei, și probabil și cu alterări în funcțiile altor organe. Problema merită să fie reluată din acest punct de vedere. Ar fi interesant să se caute de asemenea eliminarea calciului care *a priori* trebuie să fie micșorată. Pentru moment, din cauza insuficienței unor asemenea cercetări nu putem obține, din studiul metabolismului, concluzii asupra existenței unui antagonism în cloroză, antagonism care clinic există în mod evident.

★

Existența unui antagonism între ovar și tiroidă ni se pare azi un fapt pe care nu mai avem dreptul să-l punem la îndoială. Există el oare și între testicul și tiroidă? Iată o problemă care merită să facă obiectul unor cercetări speciale. Pentru moment, putem spune că dacă din unele puncte de vedere, cum ar fi influența lor asupra sistemului osos, antagonismul pare a se menține, așa cum dovedește creșterea aproape gigantică a omului castrat în tinerețe (Pittard, Launois și Roy), din alte puncte de vedere, acțiunea lor pare mai curînd sinergică. Este cazul acțiunii acestor glande asupra sistemului pilos.

Toate aceste acțiuni, ale glandelor cu secreție internă precum și raporturile ce există între ele merită să fie studiate și precizate, deoarece cunoașterea lor este de mare interes atît pentru studiul și tratarea distrofiilor, cît și pentru înțelegerea mecanismului intim al nutriției în stare normală

О СУЩЕСТВОВАНИИ АНТАГОНИЗМА МЕЖДУ ENTRE LES FONCTIONS DE L'OVAIRE ET CELLES

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Основываясь на клинических данных и экспериментальных исследованиях, автор задался целью установить существование антагонизма между функциями яичника и щитовидной железы. При базедовой болезни существует гипертиреоз, независимо от этиологии этой болезни и первопричины болезненного процесса. При экзофталмическом зобе часто наблюдается аменоррея, следовательно, одна из функций яичника отсутствует. Одновременно с излечением базедовой болезни менструация появляется снова. Приливы крови к голове, гипергидроз, тахикардия являются расстройствами, наблюдаемыми как при базедовой болезни, так и при климактерии. Часто в этом периоде жизии щитовидная железа гипертрофируется. Применение препаратов яичника ведет во многих случаях к излечению или хотя бы к улучшению состояния больных при базедовой болезни. Щитовидная железа способствует развитию волосяного покрова; при инфантилизме и микседеме наблюдается его недостаточность. Лечение препаратами щитовидной железы ведет к вырастанию волос в областях, где оии существуя при нормальном состоянии, отсутствуют в случаях недостаточности щитовидиой железы. Климактерий, кастрация, поражения яичника часто ведут к вырастанию бороды и усов у женщин. Арман Готье установил, что щитовидная железа вводит в кровообращение мышьяковое органическое соединение, а яичник способствует выведению мышьяка из организма (у женщин).

У мужчин это вещество поглощается волосами. По-видимому, это является причиной того, что у мужчин волосяной покров более развит. Антагоиизм существует и в отношеиии жировой ткани, которая обычно более развита у женщин. С другой стороны, женщииы с недостаточно выражениыми вторичными половыми признаками имеют низкий голос, начинающие расти усы или бороду и часто отличаются худобой.

Щитовидная железа оказывает неизменное влияние при ожирении, а больные с экзофталмическим зобом во многих случаях резко худеют. Антагонизм становится явным, когда речь идет о костной ткани. Щитовидная железа активирует быстро и верно процесс окостенения, являющийся недостаточным при микседеме и инфантилизме. Кеню, Реклю и др. прибегали успешно к тиреоидной гормонотерапии при переломах, не имеющих тенденции к сращению. Яичник обладает противоположным действием. По Фелингу размягчеиие костей является результатом изменения яичника. Во всяком случае кастрация оказывает несом-

ненно благоприятное действие при этом заболевании. Оно может быть объяснено тем, что удаление яичииков задерживает фосфаты в организме. Климактерическнй период вызывает те же явления. Наоборот, в нормальном состоянин препараты яичика усиливают выведения фосфатов, а у женщин во время климактерического периода приводят его к норме.

DE L'EXISTENCE D'UN ANTAGONISME ENTRE LES FONCTIONS DE L'OVAIRE ET CELLES DE LA THYROÏDE

RÉSUMÉ

S'appuyant sur les faits cliniques et sur les recherches expérimentales au sujet de ces glandes, l'auteur tente d'établir l'existence d'un antagonisme entre leurs fonctions. Il expose d'une manière succincte les faits qui découlent de cette conclusion. Dans la maladie de Basedow, quels que soient l'étiologie de cette maladie et le *primum movens* du processus morbide, il s'agit d'un hyperthyroïdisme. Or, dans le goitre exophtalmique intervient souvent une aménorrhée, donc l'une des fonctions de l'ovaire est absente. La guérison de la maladie de Basedow entraîne après soi la réapparition de la menstruation. Les bouffées de chaleur, l'hyperhydrose, la tacchycardie sont des troubles communs à la maladie de Graves et à la pathologie de la ménopause. A cette période de la vie, la thyroïde s'hypertrophie souvent. L'opothérapie ovarienne détermine dans bien des cas la guérison, ou au moins l'amélioration de la maladie de Basedow. La thyroïde favorise le développement du système pileux, d'où l'insuffisance de ce dernier dans l'infantilisme et le myxoedème. Le traitement à la thyroïde conduit au développement des poils dans les régions où ils existent normalement, mais où ils font défaut dans les cas d'insuffisance thyroïdienne mentionnés. La ménopause, la castration, les lésions de l'ovaire sont souvent suivies de l'apparition de barbe et de moustaches chez la femme. Armand Gautier a montré que la thyroïde introduit dans la circulation une substance organique arsénieuse et que l'ovaire contribue à l'élimination de l'arsenic de l'organisme féminin.

Chez l'homme, ce corps se fixe dans les poils. Ce serait là une cause pour laquelle le système pileux est plus développé chez lui. L'antagonisme paraît exister aussi en ce qui concerne le tissu adipeux, qui est en général plus développé chez la femme. Par ailleurs, les femmes dont les caractères sexuels secondaires sont insuffisamment marqués, ont une grosse voix, une ébauche de moustaches ou de barbe et sont souvent maigres.

La thyroïde exerce une action certaine dans l'obésité et les malades atteints de goitre exophtalmique maigrissent manifestement dans bien des cas. L'antagonisme est évident lorsqu'il s'agit du tissu osseux. La thyroïde stimule sûrement et rapidement le processus d'ossification, qui est insuffisant dans les myxoedèmes et l'infantilisme. Quenu, Reclus, et al. ont appliqué avec succès l'opothérapie thyroïdienne dans les cas de fractures qui ne tendaient pas à se consolider. L'ovaire exerce une action opposée. Selon Fehling, l'ostéomalacie serait due à des altérations de cet organe.

En tout cas, la castration a un effet salutaire indiscutable sur cette maladie. Le fait pourrait s'expliquer par ce que l'ablation des ovaires entraîne après soi une rétention des phosphates dans l'organisme. La ménopause a la même conséquence. Par contre, les extraits ovariens exagèrent, dans des conditions normales, l'élimination des phosphates ; ils la remènent à l'état normal chez la femme à la ménopause.

BIBLIOGRAFIE

1. Hertoghe u. Spiegelberg, *Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachsthums und der Entwickelung und der chronische hypothyroïdismus,* München, 1900.
2. Jeandelize, *Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne,* Paris, 1903.
3. Jayle, *Insuffisance ovarienne,* Presse méd., 1900, nr. 22.
4. Pineles, *Die Beziehung der Acromegalie zum Mixoedem und zu anderen Blutdrüsenerkrankungen,* Leipzig, 1899
5. Parhon şi Goldstein, *Asupra unor funcţiuni puţin cunoscute ale ovarelor,* Romînia medicală, 1900.
6. Gomez Ocana, *Association fonctionnelle entre le corps thyroïde et les testicules ou les ovaires,* Intermédiaire des biologistes et des médecins, 1899, nr. 1.
7. — *Investigaciones sobre el tiroïdes,* Madrid, 1904.
8. Fischer, Club médical Viennois, 4 decembrie 1897.
9. Lange, Z. Geb. Gynaec., 1899, nr. 1.
10. Latzko, *Verein fur Psychiatrie und Neurologie,* Viena, 1901.
11. Frascali, *Dei rapporti fra le ghiandoli tiroïdi e gli organi genitali feminile,* Cronica moderna, Pisa, aprilie, 1897.
12. Blondel, *La théorie nouvelle de la chlorose,* Bull. général de thérapeutique, 1897.
13. Dupuy, Société de biologie, 2 noiembrie 1901.
14. Dalché, *Dystrophie ovarienne,* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 15 noiembrie 1901.
15. Gauthier, *Les médications thyroïdiennes,* Paris, 1902.
16. Dupré et Pagniez, *Infantilisme dégénératif compliqué de dystrophie pubérale, Nouvelle iconographie de la Salpêtrière,* 1902, p. 124.
17. Lorand, Presse méd., 1904, nr. 87.
18. Parhon et Goldstein, *Sur l'existence d'un antagonisme entre le fonctionnement de l'ovaire et celui du corps thyroïde,* Société de biologie, 28 februarie 1903.
19. Cecca, Presse méd., 1904, nr. 43.
20. Hoffmeister, *Beiträge zur klinische chirurgie,* vol. XI, Berlin, 1894, p. 463.
21. Akopenko, *Über den Einfluss der Entfernung der Schilddrüse auf die Entwickelung des organismus.* Neurol. Zbl., 1898.
22. Bayon, *Erneunte Versuche über den Einfluss der Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütteung auf die Heilung von knochenbruchen.* Verhandlung der Phy. medicin Gesellschaft, Würzberg, 1900, t. XXXI.
23. Carrière et Vanverts, Société de biologie, 2 iunie 1900.
24. Schöndorff, Pflügeers' Archiv. 1897.
25. Rénon L. et Heitz J., *Adipose douloureuse avec arthropathies multiples,* Rev. neurol., 1902, p. 704.
26. Djemil, Sem. méd., 1903.
27. Bărdescu, *Hipertrofia sînului la femeie,* Spitalul, 1899, nr. 18.
28. Parhon C. şi Papinian J., *Notă relativă la acţiunea corpului tiroid şi a ovarului în asimilarea şi dezasimilarea calciului,* Romînia medicală, 1904, nr. 11—12.
29. Gomez, *L'Opothérapie ovarienne,* Paris, 1898.
30. Launois et Roy, *Études biologiques sur le gigantisme,* Paris, 1904.
31. Moraczewski, Virchow's archiv, 1896, t. 146.
32. — Z. Klin. Med., 1898, t. XXXIII.
33. — Hoppes Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1897, t. XXIII. Caiet 4 şi 5.

OBSERVAŢII ASUPRA HIPERTIROIDIZĂRII EXPERIMENTALE A ANIMALELOR TINERE *

Studiul insuficienţei tiroidiene a arătat marea influenţă exercitată de această glandă asupra dezvoltării organismului.

Dacă lucrările asupra insuficienţei tiroidiene sînt destul de numeroase, situaţia este alta cînd este vorba de hipertiroidizarea experimentală şi de efectele ei asupra dezvoltării organismului.

Din acest punct de vedere, nu putem să cităm decît un număr foarte restrîns de lucrări, printre care trebuie să menţionăm în primul rînd comunicarea lui Moussu, la Societatea de biologie (25 martie 1899).

Acest autor supunînd pisici mici sau cîini, de aceeaşi vîrstă, tratamentului tiroidian, a remarcat că animalele slăbesc, însă creşterea lor este mai rapidă decît aceea a martorilor, corpul şi membrele lungindu-se.

Animalele tratate sînt mai înalte şi mai subţiri decît martorii, acest aspect contrastînd mai ales cu cel al animalelor etiroidate.

Dozele prea mari (10 g pentru animalele de la 1 000 la 2 000 g) sînt mortale. Dacă animalele sînt mai în vîrstă şi mai rezistente, ele continuă să crească, dar rămîn slabe şi debile cu toată intensa lor polifagie.

Aceste cercetări concordă perfect cu observaţiile recente ale lui Holmgreen, în care tinerii basedowieni cresc mai repede decît copiii normali de aceeaşi vîrstă, fapt pe care nu putem decît să-l confirmăm.

Cerletti, în două note prezentate la „Reala academia dei Lincei", în şedinţele din iulie şi august 1906, s-a ocupat de efectul exercitat de către extractul hipofizar asupra creşterii.

Cu această ocazie, şi dorind să compare efectele extractului hipofizar cu acel al altor extracte organice, el relatează cazul unui cîine (femelă) de 2 080 g care a primit un timp injecţii intraperitoneale de extract tiroidian. Doza întrebuinţată a fost de 30 cg de glandă tiroidă la fiecare trei zile. Acest animal a prezentat o întîrziere în dezvoltarea ponderală şi scheletică faţă de martor.

---

* In colaborare cu Constanţa Parhon. Publicat în Comptes rendus du Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Amiens, 1911.

Bircher, administrînd extract tiroidian sub formă de tablete la trei șoareci în doze variabile, a observat o întîrziere în dezvoltarea ponderală și staturală cu osificație precoce a cartilajelor de conjugare.

Noi am întreprins cercetări asupra efectelor hipertiroidizării la animalele pe cale de dezvoltare (iepuri, pisici, pui de găină etc.).

Expunem aici primele noastre rezultate, rezervîndu-ne dreptul de a continua cercetările.

Experiența I. Un pui de 350 g este supus, de la 24 iunie 1910, tratamentului tiroidian. De la această dată s-a administrat, la fiecare două zile, cîte o jumătate de tabletă (extract tiroidă a 0,30 g tableta), cu patru sau cinci zile de repaus în octombrie.

Măsurînd la 25 septembrie lungimea cîtorva segmente ale membrelor acestui pui și ale martorului (a cărui greutate inițială era tot de 350 g) am găsit la ambele păsări, 7 cm la picior și 5 cm la degetul mijlociu.

Martorul a sucombat la 5 februarie, în aceeași zi am sacrificat și animalul tratat. Femurul, tarsul și metatarsul celor două păsări erau egale în lungime.

Am mai notat că ghiarele animalului tratat erau mai subțiri și mai scurte decît cele ale martorului.

Am practicat secțiuni microscopice ale ovarelor, ficatului, pancreasului și splinei.

În ce privește ovarele, secțiunile la microtomul de congelație colorate cu rosu scharlach pentru grăsimi (colorație pe care o considerăm ca principală pentru ovare, testicule și scoarța suprarenală) nu lăsa să se vadă o deosebire sensibilă între glanda animalului tratat și aceea a martorului.

De asemenea, nu se găsește o diferență evidentă între pancreasul celor două animale (secțiuni în celoidină).

În ce privește ficatul, se observă că cel al martorului este mai congestionat.

Splina, acestuia din urmă, prezintă foliculii lui Malpighi mai puțin dezvoltați și mai puțin delimitați circumscriși decît aceea a animalului tratat. Aceasta din urmă este, în același timp, mai vascularizată.

Experiența a II-a. Un pui de 400 g este supus la 24 iunie 1910 tratamentului tiroidian, în aceleași condiții cu animalul din experiența precedentă, cu cîteva zile, patru sau cinci, de repaus, în luna octombrie și în luna februarie. Un pui cu aceeași greutate și trăind în aceleași condiții a fost păstrat ca martor.

N-am măsurat segmentele de membre decît la 25 septembrie. Se constată la această dată că piciorul ambelor animale este lung de 7 cm. Dimpotrivă, pentru degetul mijlociu se găsește 5 cm la martor și 5,7 cm la animalul tratat.

Animalele au fost sacrificate la 27 mai 1911. Greutatea animalului tratat a fost găsită de 1 430 g, iar a martorului de 1 230 g.

Cîteva fapte relevate de examenul anatomic:

Animalul hipertiroidizat. Țesutul adipos subcutanat și grăsimea preperitoneală mult mai puțin dezvoltată decît la martor. În plus, consistența sa este mai fluidă și culoarea mai deschisă.

Viscerele, în general, par mai voluminoase decît cele ale martorului. Diferența este evidentă pentru rinichi, pancreas etc. În partea stîngă timusul formează un cordon, deși este mai redus. Inima este mai alungită și mai puțin acoperită cu grăsime decît a martorului. În ovar se remarcă prezența a patru corpi galbeni și a unui mare număr de formațiuni glandulare de aceeași culoare, avînd dimensiunea unui grăunte de mei.

Se găsesc un mare număr de ouă mărunte, și patru mai mari. Cel mai voluminos din acestea avînd dimensiunile unei nuci mici, iar cel mai mic ale unui sîmbure de cireașă.

Martorul. Țesutul adipos subcutanat este foarte dezvoltat ca și grăsimea preperitoneală. Culoarea sa este galbenă și de consistență normală.

Viscerele sînt mai puțin dezvoltate. Nu se găsesc decît urme probabile de timus. Ficatul prezintă o culoare galben-ocru, ceea ce indică bogăția sa în grăsime, de altfel, aceeași colorație ca la animalul tratat. În ovar se observă opt corpi galbeni și un număr de formațiuni glandulare mai mici, analoge celor semnalate la animalul tratat.

În afara unui mare număr de ouă mărunte, se întîlnesc patru mai mari, din care trei au dimensiunile unei nuci, iar al patrulea este ceva mai mic. Alte două ouă au dimensiunile unei alune.

În cloacă se remarcă prezența unui ou aproape complet dezvoltat. însă fără coajă.

În continuare dăm greutatea unor viscere.

	Tratat	Martor
Inima	12,50 g	8,50 g
Plămînii	9 „	7,50 „
Ficatul	47 „	45 „
Splina	2,38 „	1,52 „
Pancreasul	4,66 „	2,60 „
Timusul	2.32 „	0,99 „

Organele au fost cîntărite după fixarea în formol 10%.

Dăm mai jos dimensiunile și greutățile mai multor oase ale ambelor animale.

Ținem să remarcăm că oasele animalului tratat, prezintă șanțurile mult mai accentuate decît cele ale martorului. Același lucru și în ce privește crestele, apofizele sau tuberozitățile osoase.

Pentru unele oase, diferența este atît de accentuată încît aproape nu s-ar crede că aparțin unor animale de aceeași specie.

Am redat dimensiunile transversale ale carenei sternale. Adăugăm, că osul *cubitus* al animalului tratat prezintă pe diafiză mai multe tuberozități foarte accentuate, pe cînd la martor, aceste proeminențe sînt abia perceptibile.

Din cauza acestei exagerări a șanțurilor, crestelor și tuberozităților, oasele animalului tratat au o aparență mai grosolană dînd impresia unei exagerări considerabile a procesului osteogenetic, amintind pe acela al acromegalo-gigantismului.

Greutatea viscerelor amintește, la rîndul ei, ceea ce s-a descris sub numele de gigantism visceral.

	Tratat			Martor		
	Lung. (mm)	Lăţime (mm)	Greut. (g)	Lung. (mm)	Lăţime (mm)	Greut. (g)
Humerus	73	9	5,50	69	8	4,4
Cubitus	73	8	3,50	67	5	1,75
Radius	64	4	1	60	3	0,90
Metacarpian	38	—	—	37	—	—
Femur	83	8	6,75	75	7	4,50
Tibia [1])	118	9	9,50	107	6	4,90
Peroneu	80	—	—	65	—	—
Stern	115	15		112	4	—
Omoplat	56	6	—	52	5	—
Coracoid	67	—	—	40	—	—
Clavicula	67	—	—	58	—	—
Tars-metatars	79	9	4,80	73	6	2,80
Prima falangă	18	6	—	16	4	—
A 2-a falangă	15	5	—	13	3	—
A 3-a falangă	13	4	—	12	2	—
Unghia	17	—	—	13	—	—
Sacru	87	26	10,50	78	25	8,95
Ileon	95	35		90	25	
Vertebră caudală	44	—	—	39	—	—
Craniu	36	31	—	36	29	—
Gaura occipitală	8	6	—	6	5	—
Nazal	21	—	—	20	—	—
Vomer	20	—	—	20	—	—
Maxilar inferior	60	—	—	50	—	—
Porţiunea corînoasă superioară a ciocului	19	—	—	12	—	—
Porţiunea cornoasă inferioară a ciocului	13	—	—	10	—	—

1) La animalul martor, tibia a fost cîntărită singură, la animalul tratat împreună cu peroneul

Trebuie să mai remarcăm că hipertrofia viscerală nu este egală pentru toate organele. Puţin marcată pentru ficat, ea este mult mai pronunţată pentru inimă, splină, pancreas etc.

În sfîrşit, pentru a termina cu această experienţă, vom expune cîteva observaţii asupra unor anumite fenomene din timpul vieţii animalului. Am observat că animalul prezintă o oarecare astenie, ceea ce-l făcea să nu poată rămîne mult timp în picioare.

După ce făcea cîţiva paşi trebuia să se aşeze, uneori nu putea rămîne de loc în picioare. În plus, animalul era mai iritabil decît martorul; ţipa cînd era ţinut suspendat de o aripă sau cînd trebuia să-l prindem.

Această iritabilitate era atît de mare şi amintea atît de bine pe aceea a găinilor care clocesc, încît oamenii neprevenişi, le-au putut socoti ca fiind în această situaţie.

Ovarul arată, o stare de activitate mai mică la animalul tratat.

Multă vreme, creasta şi urechile acestui animal au rămas foarte palide. Totuşi, mai ales în ultima vreme, pe cît ni s-a părut, de cînd animalul a început a oua, această tulburare a dispărut. În acelaşi timp animalul devenise mai puţin iritabil.

Am avut impresia că pubertatea animalului a fost întîrziată.

Examinînd din punct de vedere microscopic, plămînii, ficatul, pancreasul, splina, rinichii și ovarele celor două animale, nu ni s-a părut că ar exista diferențe evidente. Totuși, celulele hepatice ale martorului, au o structură alveolară, structură pe care n-am observat-o și la animalul tratat.

Experiența a III-a. Luăm doi iepuri de aceeași vîrstă. Greutatea lor a fost (la 17 februarie 1911) de 670 g (femelă) și respectiv 700 g. Primul a fost tratat cu începere de la 22 februarie cu tablete de tiroidă luînd, la două zile, o tabletă de 0,30 g.

Dăm dimensiunile unor segmente (în cm) ale membrelor acestor animale, înainte și după tratament.

La 17 februarie se găsește:

	Tratat	Martor
Laba și antebrațul	8	8
Gamba	9	8.5
Piciorul	7,4	7.6

La 14 aprilie se găsește:

	Tratat	Martor
Laba și antebrațul	11	11
Gamba	9	8,5
Piciorul	8,8	9

Animalul tratat a sucombat la 4 mai 1911. Constatăm o sarcină cu patru feți. Sacrificăm în ziua următoare, și animalul martor.

Diferitele segmente ale corpului au fost supuse fierberii pentru a face să se desprindă părțile moi, în vederea efectuării examenului oaselor.

Rezultatele obținute prin acest examen:

Animalul tratat. Humerus. Epifizele distale au rezistat fierberii (de o parte, cea proximală s-a desprins). Se mai distinge cartilajul de conjugare.

Osul pare ceva mai subțire decît cel al martorului, lungimea sa fiind de 5,7 cm (fără epifiza proximală).

Cubitus și radius. Epifiza proximală a cubitusului persistă după fierbere la acest animal, în timp ce epifizele radiusului s-au desprins. Lungimea cubitusului este de 5,7 cm, cea a radiusului de 5,5 cm. Metacarpienele și falangele și-au conservat epifizele

Femurul. Epifiza capului femural este osificată. Trocanterul și epifiza distală s-au desprins. Lungimea osului este de 7,8 cm.

Tibia și peroneul. Epifizele proximale s-au desprins. Cele distale persistă și nu se poate observa decît cel mult o urmă a cartilajului de conjugare. Din această cauză n-am putut măsura comparativ oasele celor două animale.

Metatarsienele păstrează toate epifizele.

Osul iliac. Lungime: 7,4 cm, lărgime: 1,5 cm.

Omoplat: lungime 5,6 cm.

Oasele craniului și ale feței: occipitalul și oasele nazale s-au desprins în timpul fierberii. Lungimea osului nazal este de 3 cm.

Diametrul său transversal este de 6 mm. Gaura occipitalului este mai îngustă decît aceea a animalului tratat.

Martorul. Humerus. Epifiza proximală s-a desprins bilateral; cea distală persistă. Lungimea osului este de 5,6 cm.

Cubitus și radius. Epifizele celor două oase s-au desprins. Lungimea lor este aceeași ca a animalului tratat. Metacarpienele nu prezintă deosebiri față de ale animalului tratat.

Femur. Epifizele s-au desprins. Lungimea osului este de 7,6 cm. Acest os pare mai gros decît cel al animalului tratat.

Tibia și peroneul. Epifizele celor două oase s-au desprins. Cele două oase sînt mai groase decît ale animalului tratat.

Metatarsienii își păstrează toate epifizele, cu excepția unuia a cărui epifiză proximală s-a desprins.

Osul iliac. Lungimea: 7 cm, lărgime: 1,2 cm.

Omoplat: lungime 5,1 cm.

Oasele craniului și ale feței: același aspect. Osul nazal: are lungimea de 3,2 cm și diametrul transvers de 7 mm. Gaura occipitală mai largă decît aceea a animalului tratat.

Am examinat, din punct de vedere microscopic, ovarele (colorație cu scharlach) și am constatat că celulele corpilor galbeni și ai glandei interstițiale sînt bogate în substanțe lipoidice la ambele animale.

Cu aceeași metodă, glandele suprarenale ale animalului tratat și cele ale martorului nu prezintă o diferență evidentă. Totuși, am avut impresia că celulele corticosuprarenale ale animalului hipertiroidizat conțin mai multe substanțe lipoidice decît cele ale martorului.

Pancreasul și timusul examinate la animalul tratat prezintă o structură normală.

Experiența a IV-a. Un iepure de 200 g a fost tratat de la 15 mai pînă la 9 iunie în fiecare zi (în afară de 23 și 27 mai) cu o tabletă de tiroidă de 0,30 g.

Dimensiunile diferitelor segmente ale membrelor au fost găsite egale cu cele ale martorilor, provenind din aceeași sarcină și avînd aceeași greutate cu animalul tratat.

Laba anterioară are 3 cm, antebrațul 4 cm, laba posterioară 5 cm și gamba 6 cm.

Animalele s-au născut la 24 aprilie. Animalul tratat sucombă la 9 iunie, cu greutatea de 280 g, în timp ce martorul, sacrificat în aceeași zi, cîntărește 500 g. Cîștigase deci 300 g, în timp ce primul nu cîștigase decît 80 g.

Am observat că oasele martorului erau ceva mai groase decît cele ale animalului tratat. În ceea ce privește lungimile respective, am găsit următoarele dimensiuni (mm):

	Tratat	Martor
Diafiza humerală	35	38
Cubitus	38	41
Radius	33	36
Femur (fără epifiza prox.)	50	54
Tibia (fără epifiza dist.)	55	57
Iliac	27	29
Ischio-pubian	22	24
Omoplat	32	37
Frontal	14	17
Maxilar	38	40

Am mai observat, că țesutul adipos al animalului tratat dispăruse complet în timp ce la martor era normal dezvoltat.

Timusul foarte bine dezvoltat la martor, absent la animalul tratat.

Glandele salivare ale acestuia din urmă erau congestionate. Măduva osoasă era mult mai roșie și mai închisă decît aceea a martorului care avea o culoare roșie-palidă.

N-am practicat însă secțiuni histologice ale celorlalte organe în afara măduvei osoase. Măduva osoasă a animalului tratat era mai vascularizată decît aceea a martorului și conține un număr mai mare de megacariocite. Măduva osoasă a martorului are un aspect reticulat datorit prezenței veziculelor adipoase, aspect ce nu apare în aceea a animalului tratat.

Experiența a V-a. Unui iepure de 220 g provenind din aceeași sarcină, i-am administrat (de la 15 mai) o tabletă de tiroidă de 0,30 g, la fiecare 2 zile. Animalul a sucombat după 6 zile. Datorită duratei prea scurte a tratamentului am păstrat în viață martorul care, deși ieșit din aceeași sarcină era, de la început ceva mai mare decît cel precedent.

Experiența a VI-a. Unui pui de găină, de 310 g, i-am administrat (de la 15 mai) o tabletă de tiroidă de 0,30 g, în fiecare zi. La 22 mai este indispus, creasta cianozată. Sucombă la 8 zile după începerea tratamentului.

Experiența a VII-a. Pisică de 310 g. De la 27 mai pînă la 16 iunie, ia la fiecare două zile o tabletă de tiroidă de 0,30 g.

Se păstrează ca martor un animal din aceeași sarcină, a cărui greutate era de 320 g.

Măsurarea membrelor (în cm), practicată la 26 mai, a arătat :

	Tratat	Martor
Antebraț	5,2	5,2
Laba anterioară	4,5	4,5
Gamba	6,2	6,2
Laba posterioară	5,8	5,7

Animalul tratat sucombă la 16 iunie, datorită unei pneumonii a lobului superior stîng. Măduva osoasă este mult mai roșie decît aceea a martorului, sacrificat în aceeași zi. Se păstrează organele ambelor animale pentru examenul histologic.

Măsurarea oaselor ne-a dat rezultatul următor (în cm) :

	Tratat	Martor
Humerus	4,5	4,3
Cubitus (fără epifiza distal.)	4,1	3,9
Radius	4	3,6
Femur	4,6	4,4
Tibia	4,8	4,5
Peroneu	3,5	3,3
Omoplat	2,9	2,7
Iliac	1,8	1,7
Ischio-pubian	1,5	1,4
Maxilar inferior	3,4	3,5
Maxilar superior	3,3	3,5

Experiența a VIII-a. Pisică din aceeași sarcină, avînd greutatea de 285 g, primește de la 27 mai pînă la 17 iunie o tabletă de 0,30 g tiroidă,

la fiecare două zile. Se păstrează ca martor un animal din aceeași sarcină cîntărind 270 g.

Măsurările (în cm) practicate la 26 mai au dat următoarele rezultate :

	Tratat	Martor
Antebraț	5,2	4,9
Laba anterioară	4,2	4
Gamba	6,3	6,1
Laba posterioară	5,6	5,2

La 10 iunie animalul tratat prezintă o blefarită ciliară bilaterală. Această stare se accentuează în zilele următoare. Animalul a sucombat, foarte slăbit, la 17 iunie. Am sacrificat în aceeași zi și martorul.

Iată rezultatul obținut al măsurătorii oaselor (în cm) :

	Tratat	Martor
Diafiza humerală	3,8	3,7
Diafiza cubitusului	4,1	3,8
Diafiza radiusului	3,4	3,2
Femur	4	3,8
Tibia	4,2	3,9
Omoplat	2,9	2,6
Iliac	2	1,7
Ischio-pubian	1,6	1,4

Din aceste experiențe și din cele ale autorilor citați, par a rezulta cîteva fapte, pe care dorim să le punem în evidență.

Anumite doze de tiroidă sînt incompatibile cu o supraviețuire suficientă pentru a putea studia efectele lor asupra dezvoltării (așa era cu doza de 0,30 g pe zi, pentru puiul de 310 g din experiența a VI-a) sau îngăduie o supraviețuire ceva mai prelungită, producînd o oprire în dezvoltare. Cităm ca exemplu iepurele din experiența a IV-a, care primea o tabletă de 0,30 g în fiecare zi, greutatea lui fiind de 200 g.

Diferitele specii au probabil, o sensibilitate diferită față de tratamentul tiroidian.

Dacă dozele sînt mai puțin puternice, cu toate că nu sînt compatibile cu o supraviețuire normală, se observă o accelerare a creșterii. De pildă, vom cita pisica din experiența a VII-a, care primea la fiecare două zile o tabletă de 0,30 g tiroidă, greutatea animalului fiind de 310 g.

Dozele mai mici permit o supraviețuire mai prelungită accelerînd creșterea. În cazul cînd supraviețuirea este prelungită, sau vîrsta animalului înaintată, se constată că sudura epifizelor la diafize este mai precoce la animalul tratat decît la martor.

Ca exemplu, iepurele de 670 g studiat în experiența a III-a și care a luat la fiecare două zile o tabletă de 0,30 g.

În sfîrșit, se pot găsi doze compatibile cu o supraviețuire prelungită. În aceste cazuri se observă o exagerare a creșterii în lungime, cît și a procesului osteogenetic în general. Ca exemplu citâm puiul (de 400 g) din experiența a II-a, care la fiecare două zile primea o jumătate de tabletă de 0,30 g și pe care l-am sacrificat după 11 luni de tratament. Această experiență fiind pînă în prezent unică și diferența între oasele acestui

animal şi acele ale martorului fiind foarte pronunţată, este prudent să se facă unele rezerve.

Este necesar să mai atragem atenţia asupra altor fapte, care deşi încă puţin studiate, nu ni se par lipsite de importanţă.

Astfel, experienţele a IV-a şi a VII-a ne determină să admitem existenţa unei reacţii a măduvei osoase în cursul tratamentului tiroidian.

În sfîrşit, comportarea celor două pisici din experienţele a VII-a şi a VIII-a ne arată că, sub influenţa dozelor puternice de tiroidă, rezistenţa la infecţii spontane a diminuat, unul din cele două animale sucombînd cu blefarită ciliară supurată, celălalt de o pneumonie a lobului superior stîng, în timp ce martorii n-au prezentat afecţiuni intercurente.

ОБ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТИРЕОИДИЗАЦИИ МОЛОДЫХ ЖИВОТНЫХ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор изучает экспериментально действие препаратов щитовидной железы на развитие молодых животных (цыплят, кроликов, кошек). Препараты эти вводились в различных дозах.

1. При больших дозах либо продолжительность жизни животного не достаточна, чтобы иметь возможность изучить их влияние на его развитие (цыпленок весом в 310 г, по 0,3 г в день), либо происходит задержка развития (кролик весом в 200 г, по 0,32 г в день).

2. Менее сильные дозы, хотя и сокращают жизнь животного против нормы, но вызывают ускорение роста (кошка весом в 300 г, по 0,3 г через день).

3. При еще меньших дозах продолжительность жизни животного больше и рост ускоряется, вызывая раннее сращение эпифизов (кролик весом в 670 г, по 0,3 г через день).

4. Могут быть установлены дозы, которые не сокращают продолжительность жизни животного и ведут к ускорению роста и усилению остеогенеза (цыпленок весом в 400 г, по 0,15 г через день).

Наблюдается также реакция костного мозга и снижение резистентности к спонтанным инфекциям.

OBSERVATIONS SUR L'HYPERTHYROÏDISATION EXPÉRIMENTALE DES JEUNES ANIMAUX

RÉSUMÉ

L'auteur étudie l'action du traitement thyroïdien sur le développement des jeunes animaux (poussins, lapereaux, chatons). Les doses de thyroïde administrées ont été variables. Les conclusions de l'étude sont les suivantes :

1. Les fortes doses sont incompatibles avec une survie suffisante pour en étudier l'influence sur le développement (0,30 g par jour chez un poussin de 310 g) ou bien, produisent un arrêt du développement (0,30 g par jour chez un lapereau de 200 g).

2. Bien qu'elles ne permettent pas une survie normale, les doses moins fortes déterminent l'accélération de la croissance (0,30 g tous les deux jours chez un chat de 310 g).

3. Des doses encore plus réduites rendent possible une survie plus prolongée et accélèrent la croissance; elles entraînent également la soudure précoce des épiphyses (0,30 g tous les deux jours chez un lapereau de 670 g).

4. On peut, enfin, trouver des doses compatibles avec une survie de longue durée, qui déterminent une accélération de la croissance ainsi qu'une exagération du processus ostéogénétique (0,15 g tous les deux jours chez un poussin de 400 g).

On constate aussi une réaction de la moelle osseuse et une réduction de la résistance aux infections spontanées.

ACŢIUNEA EXTRACTULUI FOSFOLIPIDIC DIN TIROIDĂ ASUPRA CONŢINUTULUI ORGANELOR ÎN APĂ ŞI LIPIDE*

În această serie de experienţe am stabilit acţiunea fosfolipidelor extrase din glanda tiroidă, asupra conţinutului organelor în apă şi lipide.

Primele experienţe cu extrase lipidice din tiroidă au fost făcute în 1908 de H. Iscovescu (3 comunicări).

Prima comunicare se ocupă cu „Lipoizii din tiroidă", şi descrie metoda folosită de autor pentru extragerea şi separarea lor.

Tiroidele de oaie sînt spălate, curăţate de ţesutul conjunctiv, tăiate şi uscate. Glandele astfel preparate, sînt pulverizate. Din pulbere se extrage la rece, în exces eter, o parte din lipoizi. Soluţia eterată este lăsată la răcitor 24 ore, iar depozitul pulverulent format este îndepărtat prin centrifugare. Soluţia eterată este tratată cu 10 volume de acetonă pură, obţinîndu-se un precipitat (care creşte prin ţinere la răcitor 24 ore).

Acest filtrat constituie lipoidul solubil în eter şi insolubil în acetonă (E.I.A.). Evaporînd soluţia după filtrare obţinem lipoidul solubil în acetonă (E.S.A.).

Pe de altă parte, pulberea tiroidiană rămasă după extragerea eterică este tratată, la rece, cu alcool (95%) timp de 24 ore. Acest extract alcoolic (E.A.) este uscat şi separat la rîndul său în două părţi (după cum este solvit sau nu în acetonă). Se obţine deci o fracţie solubilă în alcool, dar insolubilă în acetonă (E.A.I.A.) şi una solubilă atît în acool cît şi în acetonă (E.A.S.A.).

În aceeaşi comunicare a lui Iscovescu, mai sînt cuprinse următoarele date referitoare la fracţiile lipidice extrase.

Lipoizii totali din tiroidă de oaie pot ajunge pînă la 15%.

Toţi lipoizii sînt electronegativi şi se pot emulsiona (cei mai uşori emulsionabili fiind: extractul insolubil în acetonă şi extractul solubil în alcool şi insolubil în acetonă).

---

* În colaborare cu I. Potop. Comunicare prezentată la Sesiunea Acad. R.P.R., în şedinţa din 23 nov. 1949. Publicată în Bul. şt. Seria: şt. med. Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 2, p. 119.

De asemenea, autorul dă detalii despre culoarea şi consistenţa fiecărei fracţii. Astfel, E.I.A. se prezintă ca nişte fragmente alb-gălbui, ca un „chit", iar E.S.A. ca o grăsime galbenă. E.A.I.A. pe hîrtia de filtru pare ca un cerc mare uscat cu cruci roşii, iar E.A.S.A. ca o grăsime roşiatică şi fluidă.

În a doua comunicare a lui Iscovescu, se ajunge la următoarele concluzii :

Lipoidul E.I.A. nu este hemolitic şi nu este activat prin lecitină.

Lipoidul E.A.I.A. este hemolitic, fiind singurul lipoid tiroidian cu această funcţie. Lipoidul E.S.A. este aglutinant.

Lipoidul E.A.S.A. este aglutinat într-un grad mult mai mic decît E.S.A.

În a treia comunicare, experienţele lui sînt făcute pe iepuri care primeau parenteral extractele lipidice. S-a dovedit că lipoidul tiroidian E.I.A. este foarte toxic (omoară sau provoacă tulburări grave ale nutriţiei cu scăderea în greutate şi caşexie rapidă).

1. Astfel, un iepure de 2 kg primeşte intravenos 0,05 g de E.I.A. emulsionat în 10 ml de soluţie de clorură de sodiu 8‰ şi filtrat prin pîlnie de porţelan. După 6 zile, animalul pierde 1/4 din greutate. În ziua a 8-a moare cu edem generalizat.

2. Un iepure de 2,15 kg primeşte intravenos 0,03 g de E.I.A. emulsionat ca mai sus, dar filtrat prin mai multe filtre de hîrtie. Zece minute după injecţie face crize convulsive, dar îşi revine. După 8 zile i-a căzut părul, a slăbit, cîntărind 1,71 kg ; tot în a 8-a zi i se injectează din nou în peritoneu 0,05 g de E.I.A. ; în ziua a 10-a are 1,61 kg ; în ziua a 14-a devine caşectic, iar în ziua a 23-a moare avînd 1,57 kg.

3. În alte 3 cazuri iepurii slăbesc progresiv.

Injectările animalelor cu celelalte extracte lipidice din tiroidă au arătat că :

1. Nici un alt lipoid tiroidian nu este toxic. 2. Nu există paralelism între puterea toxică şi cea hemolitică a lipoizilor din tiroidă.

Experienţele efectuate de noi diferă atît cantitativ cît şi calitativ de acelea ale lui Iscovescu. Metoda folosită de el nu extrăgea în totalitate lipidele şi apoi, fracţia pe care a separat-o şi a injectat-o la animale nu conţinea fosfolipide pure.

În aceste experienţe, am folosit cobai adulţi în vîrstă de 5—6 luni, administrîndu-le fosfolipide extrase din tiroidă de bovidee.

Am folosit 12 animale dintre care 6 masculi şi 6 femele, din care am injectat numai 3 masculi şi 3 femele, celelalte 6 animale servind ca martori.

Extractul fosfolipidic a fost preparat folosind acelaşi protocol experimental ca în cele 2 lucrări precedente (cu fosfolipide din ovar şi suprarenală (4) (5)). Cantitatea de 0,343 g de fosfolipide a fost solvită în ulei fiecare animal primind timp de 21 de zile, 0,0572 g fosfolipide, administrate în 6 injecţii. Animalele martore au primit aceeaşi cantitate de ulei simplu. Am sacrificat animalele şi am dozat apa şi lipidele totale în următoarele ţesuturi : creier, ficat, plămîni şi unde a fost posibil şi în tiroidă, suprarenală, ovar sau testicul, grupate de la mai multe animale.

Din aceste determinări rezultă :

1) Greutatea animalelor crește la toate animalele de experiență martore și injectate. Creșterea este în medie de 50,8% la martore și de 55,2% la animalele injectate.

2) În ficat, apa crește de la valoarea medie de 72,9% la animalele martore, la valoarea medie de 73,4% la animalele injectate. În plămîni, cantitatea de apă scade de la valoarea medie de 81,5% la animalele martore, la 78,2% la animalele injectate. În creier, apa crește la toate animalele injectate de la valoarea medie de 77,7%, la animalele martore, la 80,1% la animalele injectate. În organele totalizate, apa scade în suprarenale și ovare și crește în testicule.

3) În ficat, cantitatea de lipide totale crește de la valoarea medie de 4,3% la animalele martore, la 6,6% la animalele injectate. În plămîni la majoritatea animalelor lipidele scad de la valoare medie de 6,5% la animalele martore, la 3,6 la animalele injectate. În creier, rezultatele nu sînt de același sens, la unele animale injectate lipidele cresc în comparație cu martorii, la altele scad. Observăm că totuși există o scădere de la valoarea medie de 8,0% la 7,6%.

CONCLUZII

Prin injectarea la cobai de fosfolipide, extrase din glanda tiroidă, am obținut următoarele rezultate:

1) Hidratare în ficat, creier, testicul și deshidratare în plămîni, suprarenală și ovar.

2) Creșterea lipidelor în ficat și scăderea lor în creier și plămîni.

Din datele experiențelor noastre reiese că în unele organe, cum este creierul, creșterea apei este însoțită de scăderea lipidelor ceea ce confirmă rezultatele obținute anterior.

Confruntînd rezultatele experimentale obținute în cercetări anterioare cu cele ale lucrării prezente constatăm că acțiunea extractelor fosfolipidice este deosebită în funcție de glanda din care provin. Astfel extractul din ovar determină hidratarea ficatului și deshidratarea creierului; extractul din suprarenală acționează invers, iar extractul din tiroidă produce atît hidratarea creierului cît și a ficatului.

ДЕЙСТВИЕ ФОСФОЛИПОИДНОГО ЭКСТРАКТА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ И ЛИПОИДОВ В ОРГАНАХ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

При введении фосфолипоидов, экстрагированных из щитовидной железы, авторы отмечали следующее.

1. Гидратацию печени, мозга, семенников и дегидратацию легких, надпочечников, яичников.

2. Увеличение содержания липоидов в печени и снижение его в мозгу и легких.

Полученные результаты доказывают, что в некоторых органах увеличение содержання воды сопровождается снижением содержания липоидов. Эти результаты согласуются с ранее полученными.

Разница между фосфолипоидными экстрактами объясняется тем, что экстракт яичника вызывает гидратацию печени и дегидратацию мозга ; экстракт надпочечника имеет обратное действие, а экстракт щитовидной железы вызывает гидратацию обоих органов.

ACTION DE L'EXTRAIT PHOSPHOLIPIDIQUE DE THYROÏDE SUR LA TENEUR DES ORGANES EN EAU ET EN LIPIDES

RÉSUMÉ

L'auteur a obtenu les résultats suivants à l'aide d'injections de phospholipides extraits de la thyroïde :

1. Une hydratation du foie, du cerveau et des testicules et une déshydratation des poumons, des surrénales et des ovaires.
2. Une hausse du taux des lipides dans le foie et une baisse, dans le cerveau et les poumons.

Les résultats obtenus démontrent que dans certains organes, tel le cerveau, l'augmentation de la teneur en eau s'accompagne d'une réduction des lipides. Ces résultats concordent avec ceux obtenus auparavant.

La différence entre les extraits phospholipidiques est démontrée par le fait que l'extrait d'ovaire détermine l'hydratation du foie et la déshydratation du cerveau, l'extrait de surrénale a une action inverse et l'extrait de thyroïde produit l'hydratation des deux organes.

BIBLIOGRAFIE

1. Iscovescu H., *Les lipoïdes thyroïdiens,* C.R. Soc. Biol., 1908, vol. II, p. 8.
2. — *Les lipoïdes des corps thyroïdiens. Pouvoir hémolytique et agglutinant,* C.R. Soc. Biol., 1908, vol. II, p. 109.
3. — *Les lipoïdes thyroïdiens. Toxicité comparée,* C.R. Soc. Biol., 1908.
4. Parhon C. I. şi Potop I., *Acţiunea fracţiilor lipidice extrase din glandele endocrine asupra compoziţiei chimice a diverselor organe. I. Acţiunea fosfolipidelor extrase din ovar.* Analele Acad. R.P.R., Seria B., Secţiunea de ştiinţe medicale, 1950, t. II, p. 27.
5. Parhon C. I., Potop I., Focşeneanu C. şi Petrescu C., *I. Acţiunea fracţiilor lipidice extrase din glandele endocrine asupra compoziţiei chimice a diverselor organe. II. Acţiunea fosfolipidelor extrase din suprarenală,* Analele Acad. R.P.R., Seria B., Secţiunea de ştiinţe medicale, 1950, t. II, p. 41.

REACTIVITATEA ORGANISMULUI ÎN CURSUL INFECȚIEI TUBERCULOASE EXPERIMENTALE LA COBAII ETIROIDAȚI ȘI LA COBAII TRATAȚI CU HORMON TIROIDIAN*

Reactivitatea față de factorii infecțioși și restructurarea reactivității imunobiologice a unui organism în cursul unei boli infecțioase se face sub influența sistemului nervos central.

S. Metalnikov (1), P. F. Zdrodovski (2) și alții, iar la noi, Gr. Benetato și I. Baciu (3) au arătat că sistemul nervos central, prin scoarța cerebrală, dirijează și reglează funcția imunogenetică a sistemului reticulo-endotelial, mărind reactivitatea organismului în cursul infecțiilor.

Sistemul nervos central, coordonînd activitatea celorlalte sisteme funcționale: endocrin, vegetativ, umoral și sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv, determină gradul de reactivitate generală a organismului și imprimă un anumit caracter evolutiv procesului patologic (4), (5), (6) etc.

Datele experimentale din literatură arată, pe de altă parte, că hormonii endocrini influențează și evoluția clinică a bolilor infecțioase.

M. I. Sidorkina (6), utilizînd hormonul tiroidian asociat cu sulfamide în infecția pneumococică experimentală la șoareci albi, ajunge la concluzia că hormonul tiroidian duce la modificări generale, relativ stabile, mărind reacția de apărare a organismului.

C. I. Parhon și C. Parhon (7) au observat că hormonul tiroidian administrat la păsări mărește rezistența la infecția spontană de pestă aviară; animalele tratate cu hormon tiroidian dau o supraviețuire de 40%, pe cînd animalele martore de 11,1%.

C. I. Parhon și E. Savin (8) au observat că cicatrizarea plăgilor experimentale la animalele cu infecție stafilococică se face mai lent la cobai etiroidați, în termen mediu de 52,5 zile, pe cînd la martori în 38,5 zile, ceea ce presupune o scădere a reactivității generale la cobaii etiroidați.

---

* În colaborare cu S. Oeriu, E. Mîrza, M. Pitiș, A. M. Zirra, I. Popescu și C. Domilescu. Comunicare prezentată la Sesiunea Acad. R.P.R. în ședința din 10 iulie 1951. Publicată în Comunicările Acad. R.P.R., 1954, t. IV, nr. 5—6, p. 285.

E. F. Betz (9) a observat că tiroidectomia provoacă o diminuare a acțiunii bactericide a sîngelui față de bacilul paratific, iar administrarea de hormoni tiroidieni intensifică acțiunea bactericidă la iepurii normali și tiroidectomizați față de același bacil.

Datele bibliografice ne arată că hormonul tiroidian în doze mici intensifică reactivitatea imunobiologică prin stimularea sistemului reticulo-endotelial. Această stimulare se traduce prin elaborarea anticorpilor, a alexinelor, a opsoninelor, prin mărirea puterii fagocitare a macrofagelor și microfagelor; stimulînd funcțiile de apărare, de nutriție și funcția plastică a sistemului fiziologic, grăbește cicatrizarea leziunilor tuberculoase (9), (10), (11).

C. I. Parhon (12), G. Maranon (13), N. Sereșevski (14), și alții au observat în cursul tuberculozei, simptome de hipertiroidie și de hipersimpaticotonie.

C. I. Parhon, S. Oeriu, E. Mîrza, A. M. Zirra (15), studiind reacțiile histo-fiziologice ale glandelor endocrine în cursul tuberculozei experimentale, au constatat că în tuberculoza experimentală la cobai, se observă o hiperfuncție tiroidiană și pancreatică (mai ales a sistemului endocrin-insular), ceea ce confirmă observațiile clinice.

Numeroase lucrări experimentale demonstrează că evoluția procesului tuberculos este mai gravă la animalele tiroidectomizate (16), (17), (18), (19) etc; dimpotrivă, injecțiile de tiroxină în doze mici stimulante, administrate în prealabil sau simultan cu inocularea de bacili, prelungesc perioada de supraviețuire a cobailor, ceea ce presupune o creștere a rezistenței la tuberculoză (20).

A. Ferrata (20), O. Schedtler (21) și A. Salvroli (22) ajung la concluzii contrare și anume că etiroidarea mărește rezistența la infecția tuberculoasă, prelungind viața animalelor tuberculoase și determinînd o evoluție mai blîndă a tuberculozei decît la animalele martore.

După J. Ocariz (23), administrarea de hormoni tiroidieni la cobai tuberculoși, accelerează evoluția bolii și moartea animalelor.

Rezultatele discordante sînt desigur în legătură cu condițiile experimentale și cu metodele de lucru variate (cu dozele de tiroxină administrate, cu masivitatea infecției, cu reactivitatea organismului etc.) care cer o revenire asupra acestei probleme.

În lucrarea de față, ne-am propus să studiem evoluția procesului tuberculos pe un teren la care am modificat echilibrul funcțional neuro-endocrin, fie prin extirparea tiroidei, fie prin administrarea de hormoni tiroidieni.

Urmărind evoluția clinică și anatomică a procesului tuberculos, ne vom da seama, în ce măsură se modifică reactivitatea, generală și locală, la cele două categorii de animale.

METODA DE LUCRU ȘI MATERIALUL STUDIAT

S-au urmărit 30 de cobai, dintre care: 10 etiroidați, 10 tratați cu hormon tiroidian și 10 martori.

Infectarea s-a făcut după ce s-a cercetat în prealabil prezența eventuală a tuberculozei spontane prin metoda intradermoreacției la tubercu-

lină. Doza infectantă a fost de 0,001 mg bacili tuberculoși H. Ratti, cultură umedă pe cartof glicerinat, avînd 15 zile vechime. Inocularea s-a făcut în axila dreaptă.

Lotul de animale etiroidate a fost infectat la 56 de zile de la extirparea tiroidei.

Lotul de animale tratate cu hormon tiroidian a fost infectat la 22 de zile, după ce animalele au prezentat o slăbire evidentă și un metabolism bazal ridicat, avînd o creștere a caloriilor degajate pe kg/oră, de la 4,34 la 4,99.

În prealabil, a fost stabilită, pe 20 de cobai doza de extract tiroidian netoxic, ușor suportabil.

Doza administrată a fost de 0,2 ml extract tiroidian din diluția 1/10 zilnic, timp de 15 zile, apoi o dată la 2 zile, timp de 21 de zile, iar după aceea o dată la 3 zile. Doza totală a fost de 43 ml extract tiroidian.

REZULTATE

Evoluția procesului tuberculos, în condițiile noastre experimentale, a fost în general cronică; animalele cu o reactivitate crescută au supraviețuit între 6 și 8 luni și au prezentat leziuni specifice cu transformarea reticulino-colagenică de diferite vîrste, prezentînd în general un caracter de involuție.

În ceea ce privește susceptibilitatea pentru infecția tuberculoasă, remarcăm că animalele cărora li s-a extirpat tiroida sînt mai receptive față de infecția bacilară, prezentînd o evoluție mai gravă și o mortalitate mai ridicată față de animalele la care s-a administrat hormonul tiroidian.

Perioada de incubație pînă la apariția primelor semne clinice și a abcesului la locul de inoculare, variază de asemenea la cele trei loturi de animale.

Abcesele apar mai repede la animalele hipertiroidate decît la cele etiroidate.

După 30 de zile de la inoculare găsim abcese la:

Animalele etiroidate	40% din cazuri
Animalele tratate cu hormon tiroidian	57% „ „
Animalele martore	70% „ „

Apariția, mai precoce, a abceselor la locul de inoculare și hipertrofia ganglionilor constituie o manifestare de apărare a organismului și ne indică o reactivitate mărită față de infecție.

Mortalitatea. În primele trei luni după infecție, mortalitatea este de:

Animalele etiroidate	60% din cazuri
Animalele tratate cu hormon tiroidian	40% „ „
Animalele martore	50% „ „

După 6 luni, mortalitatea este de:

Animalele etiroidate	90% din cazuri
Animalele tratate cu hormon tiroidian	60% „ „
Animalele martore	70% „ „

Remarcăm astfel că animalele tratate cu hormon tiroidian prezintă o mortalitate mai scăzută decît animalele martore și etiroidate, în timp ce animalele etiroidate au o mortalitate mai mare decît martorii.

Examenul histo-patologic. Leziunile tuberculoase găsite la cobaii etiroidați erau, în cele mai multe cazuri, mixte (exsudative și productive) cu predominanță cînd a componentei exsudative, cînd a celei productive. În schimb, componenta fibroblastofibrocitară era slab reprezentată și numai la periferia nodulilor specifici, indicînd o reactivitate nespecifică a țesutului, foarte puțin accentuată.

La cobaii cărora li s-au administrat doze mici de hormon (morți la date apropiate de cei tiroidați) deși leziunile cuprindeau adesea cîmpuri întinse din parenchimul organelor, acestea erau în cea mai mare parte pe cale de cicatrizare, prezentînd o mare predominanță fibroblastofibrocitară.

Evoluția histologică mai favorabilă la animalele tratate cu hormon tiroidian, presupune că atît reactivitatea specifică, generală și locală, a țesuturilor (alergie de țesut), cît și cea nespecifică (imunitate de țesut) sînt mai ridicate la animalele cărora li s-a administrat hormon tiroidian.

Hormonul tiroidian administrat în doze stimulante, înainte, în momentul și în cursul infecției bacilare la cobai, intensifică reactivitatea generală a organismului și cea locală a țesuturilor. Dimpotrivă, extirparea glandei tiroide scade reactivitatea generală și locală la infecție și agravează evoluția procesului inflamator tuberculos.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Confruntarea datelor clinice și anatomice ne arată că evoluția clinică și cea histo-patologică a procesului tuberculos este mai bună la animalele tratate, cu doze mici de hormon tiroidian, și mai gravă la animalele etiroidate decît la animalele martore.

Rezultatele obținute de noi, observațiile clinice, cît și rezultatele experimentale ale altor cercetători care arată o corelație strînsă între tulburările funcționale ale glandei tiroide și infecția tuberculoasă, reconsiderate în lumina nervismului lui S. P. Botkin și I. P. Pavlov, dobîndesc astăzi un conținut științific fizio-patologic concret.

După A. L. Miasnikov (24), substanțele biochimice hormonale au un rol foarte important în reglarea schimbului de substanțe în organismul animal, fiind controlate și reglate de sistemul nervos central. Sistemul nervos central are rolul conducător și coordonator în reglarea, de către glandele endocrine și organele interne, a schimburilor de substanțe din organism. Sistemul nervos central determină deci echilibrul funcțional al glandelor endocrine și al organelor interne, acestea din urmă condiționînd, la rîndul lor, starea funcțională a sistemului nervos central.

Numeroase cercetări ale școlii lui I. P. Pavlov demonstrează că o tulburare în secreția și echilibrul funcțional al sistemului endocrin are repercusiuni asupra dinamicii proceselor corticale, provocînd devieri sau tulburări mai mult sau mai puțin profunde în activitatea nervoasă superioară (25), (26).

Administrarea unor doze mari de hormoni ale aceleași glande au dus, de asemenea, la predominarea procesului de inhibiție asupra celui de excitație și la fenomene de inhibiție difuză în scoarță.

Ablația parțială sau totală a diferitelor glande endocrine (genitale, tiroidă, paratiroidă, suprarenale) care în mod normal stimulează scoarța cerebrală, duce la tulburarea activității corticale, caracterizată printr-o stare de inhibiție a scoarței.

Generalizînd experiența școlii sovietice, A. G. Ivanov-Smolenski ajunge la concluzia că, atît scăderea impulsurilor care vin la emisfere din mediul intern al organismului, cît și creșterea lor în condiții experimentale, provoacă modificări asemănătoare, ale stării funcționale a sistemului nervos central.

A. V. Valikov, extirpînd glanda tiroidă, a observat modificări profunde ale activității nervoase superioare la cîini. Reflexele condiționate alimentare se fixează extrem de dificil. La cîini reflexele în prealabil fixate dispar după operație.

O legătură temporară stabilă s-a putut obține numai atunci cînd s-a trecut de la întărirea reflexului cu hrană la întărirea cu acid.

Sub influența extirpării glandei tiroide, excitabilitatea scoarței cerebrale scade; de asemenea, slăbesc și procesele de inhibiție internă.

I. P. Pavlov (27) consideră această modificare a excitabilității scoarței cerebrale ca foarte joasă. La cîini tiroidectomizați, după I. P. Pavlov, „procesul de inhibiție nu se realizează sau este slăbit".

M. K. Petrova, M. V. Zavadovski și colaboratori (28) și G. N. Pribîtkova (29), în studiul lor asupra dozelor mici de hormon tiroidian asupra activității reflex-condiționate, au constatat că acestea au o influență excitatoare asupra scoarței cerebrale, care se manifestă prin creșterea reflexelor condiționate și necondiționate, prin întărirea și concentrarea diferențierilor, prin scurtarea perioadei de latență.

Dozele mijlocii duc aproape întotdeauna la o diminuare a activității scoarței cerebrale, la slăbirea reflexelor condiționate, la creșterea perioadei de latență, iar dozele mari provoacă tulburări accentuate, care se apropie de dezechilibrul patologic.

După A. D. Ado, numeroasele observații clinice și experimentale arată că și substanțele ce au caracter antigenic produc tulburări, în activitatea nervoasă superioară; pe de altă parte, se cunoaște rolul important al sistemului nervos central în evoluția bolilor viscerale și toxi-infecțioase (6), (7), (8) etc.

Cercetările lui K. M. Bîkov, M. K. Petrova, A. G. Ivanov-Smolenski, N. I. Krasnogorski, M. A. Usievici au demonstrat că evoluția anatomo-clinică și sfîrșitul unei boli depind de particularitățile tipologice ale sistemului nervos central și de starea funcțională a centrilor cortico-subcorticali. M. K. Petrova a arătat, în cercetări pe animale, modul în care sînt dereglate funcțiile de apărare, de compensare și de echilibrare ale scoarței cerebrale în cursul bolilor, atunci cînd starea funcțională a scoarței este tulburată; astfel, autoarea arată că în cursul nevrozelor experimentale care apar după castrare, la cîini, se produce o de-

reglare importantă în funcția organelor interne, cînd scade deosebit de mult și reactivitatea organismului față de factorii patogeni.

Dacă o toxi-infecție se adaugă la modificările funcționale ale scoarței cerebrale de tipul nevrozelor, care apar după ablația unui organ endocrin (așa de important cum este testiculul sau tiroida), rezistența organismului scade deosebit de mult și evoluția bolii infecțioase este mai gravă.

În lumina acestor date se înțelege de ce în experiențele noastre infecția tuberculoasă este mai gravă la animalele tiroidectomizate, decît la animalele normale: inocularea unei doze infectante cu bacili Koch, care este un excitant foarte puternic pentru sistemul nervos, intensifică tulburările existente ale activității nervoase superioare la animalele în prealabil tiroidectomizate.

De asemenea, dacă reconsiderăm evoluția mai favorabilă a infecției tuberculoase, la animalele tratate cu doze mici de hormon tiroidian, în lumina celor constatate de M. K. Petrova, M. V. Zavadovski și colaboratori, cît și de G. N. Pribîtkova, că dozele mici de hormon tiroidian, spre deosebire de cele mijlocii și mari, au o influență excitatoare asupra activității reflex-condiționate, se înțelege influența favorabilă a acestor doze asupra evoluției infecției tuberculoase.

Dozele mici de hormon tiroidian avînd un efect stimulant asupra activității reflex-condiționate, ameliorează evoluția infecției tuberculoase experimentale, prin stimularea funcțiilor de apărare și compensare a centrilor cortico-subcordicali, grăbind echilibrarea tulburărilor patologice consecutive tiroidectomiei și infecției tuberculoase experimentale. Se pune problema, dacă asocierea dozelor mici de hormoni tiroidieni, stimulente ale sistemului nervos central, în cazul tratamentului complex al tuberculozei, n-ar fi indicate, avînd în vedere că ele, prin intermediul sistemului nervos central, ajută la reglarea mobilizării mijloacelor de apărare și de compensare, mărind astfel rezistența organismului, eficiența tratamentului și restabilirea bolnavului.

РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА В ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ СВИНОК ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ И ПРИ ОБРАБОТКЕ ГОРМОНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Наблюдая течение экспериментальной туберкулезной инфекции у морских свинок, подвергнутых удалению щитовидной железы и гипертиреоидизованных, авторы задались целью установить роль гормона щитовидной железы в течение туберкулеза.

Полученные результаты доказывают, что хроническая туберкулезная инфекция животных, обработанных малыми дозами гормона щитовидной железы, протекала благоприятно с клинической и патологоана-

томической точки зрения. Общая и местная иммунобиологическая реактивность тканей развивалась быстрее и была более явной у этих животиых, чем у животных, подвергнутых тиреоидэктомии, хуже переносивших инфекцию и давших более высокую смертность и быстро прогрессирующие поражения.

Рассмотрение даниых результатов с точки зрения нервизма Боткина и Павлова придает им реальиое физиологическое осиование.

В свете исследований Валикова и других советских учеиых школы Павлова, которые после тиреоидэктомии наблюдали у собак глубокие изменения высшей нервиой деятельности, можно объяснить причину большей тяжести туберкулезной иифекции у морских свинок, подвергнутых удалению щитовидиой железы, чем у нормальных животных.

Также в свете исследований Петровой, Завадовского и Прибыковой, доказавших, что малые (но не умеренные или большие) дозы гормона щитовидной железы, оказывающие возбуждающее действие на кору мозга, ведущая роль которой в регуляции и изменении защитных функций в течение инфекционных болезней общеизвестна, можно легко понять благоириятное действие малых доз гормона щитовидной железы при туберкулезной инфекции.

LA RÉACTIVITÉ DE L'ORGANISME AU COURS DE L'INFECTION TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LES COBAYES ÉTHYROÏDÉS ET CHEZ LES COBAYES TRAITÉS À L'HORMONE THYROÏDIENNE

RÉSUMÉ

L'auteur a suivi l'évolution de l'infection tuberculeuse expérimentale chez les cobayes éthyroïdés et hyperthyroïdisés, afin d'établir le rôle de l'hormone thyroïdienne au cours de la tuberculose.

Les résultats obtenus prouvent que l'infection tuberculeuse chronique des animaux traités par de petites doses d'hormone thyroïdienne a évolué favorablement au point de vue clinique et anatomo-pathologique. La réactivité immuno-biologique, générale et locale, des tissus s'est installée plus rapidement et a été plus évidente chez ces animaux que chez les animaux éthyroïdés, qui ont moins bien supporté l'infection et ont donné une plus grande mortalité, accusant des lésions qui ont progressé plus rapidement.

Ces résultats, considérés au point de vue du nervisme de Botkine et de Pavlov, acquièrent une base physiologique réelle.

Les recherches de Valikov et d'autres chercheurs soviétiques de l'école de Pavlov, qui ont obtenu chez le Chien, après thyroïdectomie, de profondes modifications de l'activité nerveuse supérieure, aident à comprendre la cause de la gravité de l'infection tuberculeuse plus marquée chez les cobayes éthyroïdés que chez les cobayes normaux.

De même, à la lumière des recherches de Petrova, Zavadovski et Pribytkova, qui ont montré que les petites doses d'hormone thyroïdienne (et non pas les doses modérées ou fortes) exercent une action excitante sur l'écorce cérébrale — dont le rôle sur la régulation et la modification des fonctions de défense, au cours des maladies infectieuses, est bien connu —, on comprend facilement l'influence favorable des doses réduites d'hormone thyroïdienne au cours de l'infection tuberculeuse.

BIBLIOGRAFIE

1. S. Metalnikov, *Rôle du système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité,* Paris, Masson, 1934.
2. P. F. Zdrodovski, Nauka i jizn, 1950, nr. 10.
3. Gr. Benetato şi I. Baciu, Ardealul med. 1944, nr. 3.
4. A. D. Speranski, *Elementî postroenia teorii mediţinî,* Moscova, 1937.
5. K. M. Bîkov, *Scoarţa cerebrală şi organele interne,* Bucureşti, Ed. de stat, 1949.
6. M. I. Sidorkina, Dokladî Akad. Nauk SSSR, 1950, t. LXXIII, nr. 6, p. 1287.
7. C. I. Parhon, et C. Parhon, C.R. Soc. Biol., 1914.
8. C. I. Parhon et E. Savin, Bull. méd. neurol. et psych., Iaşi, 1919.
9. E. F. Betz, Problemî Endokrinologhii, 1938, nr. 3—4, p. 39—44.
10. L. Fassin, C.R. Soc. Biol., 1907, vol. 1, p. 388.
11. S. Marbé, C.R. Soc. Biol., 1908, vol. 64, p. 1113.
12. C. I. Parhon, N. Goldştein şi Şt.-M. Milcu, *Manual de endocrinologie,* vol. II, Bucureşti, 1937.
13. G. Maranon, Rev. Endocr., 1932, t. X, nr. 3, p. 189.
14. N. Sereşevski, Rev. Endocr., 1939, t. XVI, nr. 1.
15. C. I. Parhon, S. Oeriu, E. Mîrza, A. M. Zirra, *Contribuţii la studiul chimioterapiei tuberculozei experimentale şi umane,* Ed. Acad. R.P.R., 1951, p. 321.
16. Webb, Jilbert, a Ryder, Amer. Rev. Tuberc., 1921—1922, vol. 15, p. 266.
17. P. Kallosu u. J. Kentzler, Klin. Tub., 1932, vol. 79, p. 584.
18. Viethen, Arch. Kinderheilung, 1936, vol. 107, p. 196.
19. R. A. Izzoa. V. H. Vicardoo, Amer. Rev. Tuberc., iulie 1947, p. 53.
20. A. Ferrata, e Folia, Med. Napoli, 1922, vol. 8, p. 65.
21. O. Schedtler, Z. Tuberk. 1934, vol. 70, p. 314.
22. A. Salvroli, Bull. Inst. Seroterapia milanese, 1924, vol. 3, p. 197.
23. J. Ocariz, Trabajos Inst. de Biol., Madrid, 1935, vol. 3, p. 40.
24. A. L. Miasnikov, *Osnovî diagnostiki i ciastnoi patologhii (propedevtika) vnutrennîh boleznei,* Moscova, Medghiz, 1951.
25. N. I. Krasnogorski, Rev. ştiinţ. med., 1951, Supl., p. 54.
26. A. G. Ivanov-Smolenski, *Studii de fiziopatologie a activităţii nervoase superioare,* Ed. de stat lit. ştiinţ., 1951.
27. I. P. Pavlov, *Polnoe sobranie socinenii,* 1951, t. III, p. 45.
28. M. V. Zavadovski, G. I. Azimov i V. R. Zaharov, Mediko-biologhiceski jurnal, 1929.
29. G. N. Pribîtkova, J. exp. biologhii i mediţini, 1936, nr. 2, p. 120.

STUDII ŞI OBSERVAŢII CLINICE

ASUPRA UNUI CAZ DE MIXEDEM INFANTIL. CÎTEVA CONSIDERAŢII ASUPRA PATOGENIEI MIXEDEMULUI*

Am avut ocazia să studiem un caz de mixedem infantil şi să urmărim efectele tratamentului tiroidian în acest caz. Rezultatele favorabile ale opoterapiei sînt de altfel bine cunoscute în această afecţiune.

Publicînd observaţia, vrem să analizăm cîteva date, care ne par a prezenta oarecare interes, asupra patogeniei mixedemului.



Este vorba de o fetiţă de 12 ani. Ambii părinţi au o dezvoltare normală. Cei trei fraţi ai bolnavei sînt de asemenea normali.

La naştere, bolnava cîntărea 5 kg. Primii dinţi i-au apărut la vîrsta obişnuită. A început să meargă abia la 16 luni.

La vîrsta de 4 ani, părinţii au observat că nu mai creşte în înălţime decît foarte puţin. Nu a suferit de febre eruptive, deşi fraţii ei, locuind în aceeaşi casă, s-au îmbolnăvit de rujeolă. Copilul era în permanenţă „răcit". La examenul obiectiv se constată: abdomenul mare, unghiile mici, zbîrcite şi rău implantate, membrele inferioare puţin curbate înăuntru. Pofta de mîncare era absentă. Constipaţie permanentă. Părul crescuse normal.

În afara opririi evidente a creşterii, constatarea cea mai de seamă a examenului obiectv este infiltrarea manifestă a tegumentelor. Faciesul are aspectul de „lună plină". Pleoapele sînt edemaţiate şi din această pricină deschizătura palpebrală este micşorată. Şanţurile nazo-labiale şterse, buzele proeminente. Se observă înfundarea rădăcinii nasului. De asemenea, se constată infiltraţia feţei dorsale a mîinilor (şi degetelor). Tegumentele uscate. Bolnava nu transpira avea însă o senzaţie permanentă de frig.

În ceea ce priveşte starea psihică, constatăm că bolnava era deprimată şi apatică, prefera să rămînă izolată şi nu lua parte la jocurile celorlalţi copii. A început să meargă la şcoală fără a face însă progrese. Atenţia îi era greu de fixat,

* În colaborare cu A. Obregia şi St. Florian. Publicat în Journal de Neurologie, 1905, nr. 16.

raţionamentul redus. Nu arăta nici un interes pentru ceea ce se petrecea în jurul ei şi nu-i plăcea conversaţia.

Părinţii au consultat mai mulţi medici care, au ignorat natura bolii. Se înţelege că tratamentele lor n-au dat nici un rezultat.

Bolnava a fost prezentată unuia din noi (Obregia) în mai 1904. Mixedemul fiind uşor recunoscut, i s-a prescris tratamentul cu tablete de tiroidă (două pe zi). În acest moment, talia bolnavei era de 1,07 m cifră care corespunde înălţimii unui copil normal de 6—7 ani.

La 5 februarie 1905, talia era de 1,13 m. Bolnava cîştigase deci 6 cm deşi tratamentul n-a fost urmat regulat.

Atunci am înlocuit tabletele prin emulsie glicerinată de tiroidă (1 la 5), cîte o linguriţă pe zi, ceea ce corespunde unui gram de glandă proaspătă.

Trebuie să adăugăm că starea bolnavei se îmbunătăţise mult, pofta de mîncare îi revenise, constipaţia dispăruse. De asemenea infiltraţia cutanată dispăruse în mare parte. Tegumentele erau mai netede şi transpiraţia devenise normală sau aproape normală.

La 15 mai talia era de 1,25 m. Copilul a slăbit. Abdomenul s-a micşorat. Membrele inferioare s-au îndreptat. Tegumentele au devenit umede ca ale unui copil normal. Infiltraţia cutanată a dispărut. Bolnava are pofta de mîncare normală. Starea psihică s-a ameliorat de asemenea. Este mai atentă, raţionamentul i-a devenit mai bun şi mai uşor. Vorbeşte cu însufleţire, răspunde cu uşurinţă la întrebări, cîntă şi ia parte la jocurile celorlalţi copii. Bolnava continuă tratamentul.

★

După cum se vede, este vorba de un caz de mixedem infantil în care tratamentul tiroidian a dus, ca de obicei, la dispariţia tuturor simptomelor caracteristice.

Vom stărui mai ales asupra creşterii remarcabile a taliei, care, de la 1,07 m a atins 1,25 m. Această creştere reprezintă mai mult decît îndoitul creşterii anuale normale pentru vîrsta bolnavei şi este chiar mai mare decît aceea a unui copil de 6—7 ani. Din acest punct de vedere, cazul, deşi tipic, merită poate interesul de a fi publicat. Şt. Florian l-a citat, de altfel, în teza sa. Dacă revenim asupra lui, o facem spre a discuta patogenia mixedemului.

Sperăm că aceasta nu va surprinde pe nimeni. Desigur cu greu s-ar găsi în patologie un sindrom al cărui punct de plecare să fie mai bine cunoscut. Nu vom repeta un lucru inutil şi anume că alterarea glandei tiroide, în cazul nostru ca şi în celelalte, a produs mixedemul.

N-am putut preciza, în acest caz, momentul etiologic. Se pare că sindromul s-a constituit puţin cîte puţin.

Însă între punctul de plecare, leziunea tiroidiană, şi acela de instalare, mixedemul, organismul este sediul unor procese, din care majoritatea ne sînt necunoscute şi pe care trebuie să căutăm să le clarificăm. Cunoaşterea lor, ne va face să înţelegem în mare parte, în ce mod se realizează prin intermediul secreţiilor interne, o dezvoltare normală a organismului nostru. Această cunoaştere va clarifica studiul asupra fenomenelor metabolice, baza tuturor fenomenelor vitale.

După părerea noastră, mai ales în această direcţie trebuie să se orienteze, de acum înainte, cercetările asupra mixedemului.

N-avem de loc pretenţia să lămurim toate fenomenele care se petrec în urma suprimării funcţiei tiroidiene, pentru a ajunge la mixedemul confirmat.

Vom stărui totuşi asupra unei probleme care, va contribui credem, la înţelegerea cel puţin parţială a cauzei opririi în creştere, simptom dintre cele mai constante în mixedemul infantil.

Mixedemul este mai ales o boală a nutriţiei. Dacă consultăm însă tratatele clasice, şi chiar unele monografii, asupra mixedemului, constatăm cu surprindere în ce măsură studiul fenomenelor intime ale nutriţiei este în general neglijat. Găsim că eliminarea ureei prin urină este scăzută ca şi a acidului fosforic şi a clorurilor. Unii autori au susţinut că mucina infiltrează ţesuturile, mai ales ţesutul celular subcutanat. Această ipoteză nu se poate admite.

La un bolnav descris de B o u r n e v i l l e (1), caz din cele mai tipice şi în care glanda tiroidă lipsea complet, B e r t h o u d n-a constatat existenţa mucinei, cu toată analiza minuţioasă a ţesutului celular subcutanat. Aceste fapte enumerate mai sus sînt evident insuficiente pentru a ne lămuri cauza tulburărilor caracteristice mixedemului.

Prin prisma acestor constatări nu putem explica simptomele constante ale mixedemului infantil cum ar fi oprirea creşterii prin lipsa osificării cartilajelor de conjugare. Scăderea eliminării ureei şi a acidului fosforic nu pot să ne explice nimic din acest punct de vedere.

Există, dimpotrivă, un fapt puţin cunoscut în general şi care ne pare în măsură să explice, cel puţin parţial, acest fenomen.

M o r a c z e w s k i (3) din Karlsbad a constatat că opoterapia tiroidiană, aplicată într-un caz de acromegalie, a mărit retenţia calciului care preexista. Autorul nu insistă, de altfel, prea mult asupra acestui fenomen. Analizele de urină la mixedematoşi arată, după cum au constatat H a u s h a l t e r şi G u é r i n (2) în două cazuri, o scădere marcată a acestui element. Ei n-au insistat asupra importanţei acestui fenomen în patogenia opririi creşterii.

Bazat pe constatarea lui M o r a c z e w s k i, unul din noi (4) a afirmat într-o lucrare anterioară, că tiroida determină retenţia calciului în organism, de unde rezultă rolul său remarcabil în osteogeneză. Probabil este vorba fie de o funcţie specială, fie de o consecinţă a celorlalte funcţii tiroidiene. Mai tîrziu, reluînd acelaşi studiu cu Papinian (5) şi analizînd urinile într-un caz de infantilism eredo-sifilitic înainte şi în timpul opoterapiei tiroidiene, am putut afirma din nou că tiroida are un rol important în asimilarea calciului. Această funcţie ar putea explica acţiunea atît de manifestă a tiroidei asupra fenomenelor de osteogeneză. Absenţa acesteia ar fi cauza tulburărilor de osificare din mixedem.

Întrucît aceste fapte nu sînt, în general, cunoscute şi deoarece importanţa lor ne pare destul de mare, am socotit necesar să le amintim în legătură cu cazul nostru, în care, accelerarea creşterii sub influenţa tratamentului tiroidian a fost remarcabilă.

Alte simptome constatate în mixedem se pot explica ușor prin acțiunea tiroidei asupra diverselor metabolisme. Astfel, reducerea arderilor poate explica adipozitatea și scăderea temperaturii, simptome frecvente în cazurile de mixedem și de hipotiroidism în general.

Tulburările în metabolismul iodului și arsenicului, consecutive leziuni tiroidiene ar putea să ne facă să înțelegem diminuarea pilozității în mixedem. Într-adevăr Armand Gautier a arătat că tiroida contribuie la asimilarea iodului și arsenicului a căror eliminare este determinată de ovar, glanda antagonistă (6), cînd nu mai sînt necesari.

Tulburările în metabolismul calciului, element care intră în bună parte în compoziția chimică a părului, pot explica, de asemenea, dezvoltarea defectuoasă a sistemului pilos la cei cu insuficiență tiroidiană.

Explicația anumitor tulburări, ca apatia, absența secreției sudorale etc, trebuie căutată *mai* ales în alterarea funcțiilor nervoase.

Modificările sistemului nervos din mixedem ar putea fi datorite absenței unei secreții necesare nutriției acestui sistem, așa cum cred Lancereaux, Paulescu și Reynier. Este de asemenea posibil să fie rezultatul influenței alterărilor metabolice de la nivelul sistemului nervos. Nu putem încă să afirmăm ceva precis asupra acestei probleme. De asemenea, ignorăm și partea ce revine sistemului nervos în alterarea metabolismelor. Tulburările circulatoare existente în mixedem, ca cianoza extremităților, hipotensiunea arterială, ar putea fi consecința unor factori patogeni, afectînd în primul rînd sistemul nervos. Aceste tulburări circulatoare acționînd la rîndul lor, asupra diferitelor organe, ar putea să provoace modificări ale diverselor metabolisme.

Am putea de asemenea să inversăm punctul de vedere și să ne întrebăm dacă tulburările circulatoare nu sînt expresia unei alterări metabolice primitive, acționînd secundar, pe cale directă sau reflexă, asupra sistemului nervos.

Acestea sînt problemele pe care nu putem deocamdată decît să le formulăm. O atare situație sprijină afirmația făcută la începutul prezentei lucrări, relativ la patogenia mixedemului, care este departe de a fi elucidată. Dacă noi cunoaștem destul de bine punctul de plecare și rezultatul final, numeroase cercetări sînt încă necesare, spre a putea stabili etapele intermediare ale patogeniei acestui sindrom.

СЛУЧАЙ ДЕТСКОЙ МИКСЕДЕМЫ
О ПАТОГЕНЕЗЕ МИКСЕДЕМЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается случай типичной детской микседемы у девочки 12 лет, у которой лечение препаратами щитовидной железы привело к исчезновению всех симптомов. Отмечается, что за одии год больиая выросла на 18 см.

При этом автор указывает, что интимный мехаиизм, обусловливающий при отсутствии секреции щитовидной железы симптомы микседемы, почти совсем неизвестеи.

Указывается, что задержка роста объясняется невозможностью поглощения кальция в организме при отсутствии щитовидной железы.

Приводится наблюдение Морацевского, который в одном случае акромегалии установил, что введение препаратов щитовидной железы увеличило содержание кальция, и наблюдения Пархона и Папиниана — инфантилизм на почве врожденного сифилиса и гипотиреоза, при котором лечение препаратами щитовидной железы снизило содержание кальция в крови.

Объясняется патогенез других симптомов микседемы, например ожирение и гипотермия.

Ставится также вопрос патогенеза при микседеме нервных и циркуляторных нарушений.

À PROPOS D'UN CAS DE MYXŒDÈME INFANTILE, QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA PATHOGÉNIE DU MYXŒDÈME

RÉSUMÉ

On présente un cas typique de myxœdème infantile chez une fillette de 12 ans, chez laquelle le traitement thyroïdien a conduit à la disparition de tous les symptômes. Un fait remarquable est celui que la taille de la malade a augmenté en une année de 18 cm.

L'auteur montre à cette occasion que le mécanisme intime par lequel le défaut de sécrétion thyroïdienne détermine les symptômes du myxœdème est presque entièrement inconnu.

Il relève le fait que l'arrêt de la croissance est dû à l'impossibilité d'une fixation du calcium dans l'organisme en l'absence de la thyroïde.

On cite l'observation de Moracewski, qui a constaté que l'opohtérapie thyroïdienne a élevé chez un malade d'acromégalie la rétention du calcium, ainsi que l'observation d'infantilisme hérédo-syphilitique, présentée par Parhon et Papinian, dans laquelle le traitement thyroïdien a fait baisser la calcémie.

On explique la pathogénie de certains autres syptômes du myxœdème par l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur le métabolisme: ainsi, la réduction des combustions explique l'adiposité et l'hypothermie.

Une question qui se pose est celle de la pathogénie des troubles nerveux et circulatoires qui interviennent au cours du myxœdème.

BIBLIOGRAFIE

1. Bourneville, Arch. Neurol., 1903.
2. Haushalfer et Guérin, *Revue mensuelle des maladies de l'enfance,* mai, 1902.
3. Moraczewski, Z. klin. med. 1901, vol. 23, caiet 3—4.
4. Parhon C. I., *Contribuții la studiul schimburilor nutritive în acromegalie,* 1903.
5. Parhon C. I. și Papinian, Romînia medicală 1904 nr. 11—12.
6. Parhon și Goldstein, Arch. gén. Méd., 1905.

UN CAZ DE INFATILISM DISTIROIDIAN ȘI DISORHITIC *

În această lucrare expunem istoricul unui caz legat de patologia tulburărilor de dezvoltare, problemă importantă după părerea noastră.

Este vorba de un băiat de 14 ani care nu pare a prezenta antecedente patologice ereditare manifeste. Întrucît însă n-am văzut-o pe mama sa, nu se poate exclude în mod absolut, existența, la aceasta, a unui deficit tiroidian. Băiatul a mai avut încă zece frați sau surori din care mai trăiește unul, în vîrstă de 23 de ani. Ceilalți au murit de mici (între trei și șase ani).

Bolnavul ar fi suferit, la vîrsta de 7 ani, de dizenterie, timp de două luni. Neagă alte boli. Tatăl bolnavului a venit să ne ceară medicamente pentru fiul său care, pierdea urina în timpul somnului. I-am prescris stricnină și am cerut să ne aducă pe bolnav să-l examinăm.

De la început am fost izbiți de aspectul general al bolnavului și ne-am dat seama, chiar înainte de a începe examenul nostru, că era vorba de un copil care prezenta o distrofie de origine glandulară, mai cu seamă tiroidiană.

Examenul mai complet al bolnavului arată următoarele:

Talia este de 1,40 m, corespunzătoare vîrstei lui. Greutatea de 43,6 kg. depășește cu 10,5 kg greutatea medie a unui copil de vîrsta lui (33,1 kg).

Acest plus de greutate se datorește acumulării unei mari cantități de țesut adipos, care dă feței precum și membrelor o formă rotunjită feminină.

Fața este rotundă, în formă de lună plină și obrajii sînt roșii; deschizăturile palpebrale sînt mici, din cauza acumulării țesutului adipos. Aceeași cauză determină prezența unei bărbii duble. Nasul este ceva mai turtit spre rădăcină; părul des și bogat.

Fruntea mică, la fel și urechile al căror lobul este aderent. Gîtul este scurt și gros. Glanda tiroidă este nepalpabilă, ceea ce nu înseamnă că ar fi absentă. Toracele, normal conformat, prezintă o circumferință de 75 cm atît în regiunea axilară cît și la bază. Abdomenul prezintă o circumferință de 73 cm.

Lungimea trunchiului de la extremitatea superioară a sternului pînă la simfiza pubiană este de 50 cm.

---

* În colaborare cu C. Mihăilescu. Publicat în Journal de Neurologie, 1908.

Principalele măsurători antropometrice dau următoarele rezultate:

Distanța de la sol la vertex este de 1,44 m; la acromion de 1,21 m; la epicondil de 91 cm; la apofiza stiloidă de 69 cm; lungimea brațului 30 cm.

Diferența între 91 cm și 69 cm, este 22 cm, ceea ce reprezintă lungimea antebrațului.

De la extremitatea mediusului la sol sînt 55 cm.

Diferența între 69 cm și 55 cm, este ceea ce ne dă lungimea mîinii.

De la spina iliacă anterosuperioară la sol sînt 86 cm.

De la interlinia articulară a genunchiului la sol sînt 41,5 cm.

Înălțimea piciorului este de 4 cm.

Distanța biacromială este de 29 cm, cea bihumerală de 31,5 cm și cea bitrocanteriană de 28 cm.

Diametrul antero-posterior al capului este de 17 cm, cel biparietal de 14 cm.

Distanța între extremitățile membrelor superioare extinse perpendicular pe trunchi este de 1,43 m. Circumferința brațelor, spre mijlocul lor, este de 22,5 cm, aceea a antrebrațelor spre partea lor superioară este de 22 cm.

Circumferința coapselor, la extremitatea lor superioară este de 48,5 cm.

Circumferința gambelor la unirea treimii superioare cu cea mijlocie este de 30 cm.

Fesele sînt rotunde și bogate în țesut adipos.

Organele genitale atrag atenția prin slaba dezvoltare a penisului și mai ales prin faptul că testiculul stîng a rămas în orificiul canalului inguinal. Este vorba deci de o criptorhidie.

Copilul prezintă o dentiție normală și organele toraco-abdominale par sănătoase. Nu prezintă tulburări ale sensibilității, motilității sau ale reflexelor.

Bolnavul nu ne-a atras atenția prin nici o particularitate psihică, iar starea lui mintală nu pare să se deosebească de aceea a copiilor de vîrsta lui.

Urina 800 g pe zi, cu densitatea 1020, conține uree 10,15 g; acid fosforic 0,80 g și calciu 0,21 g.

Am prescris acestui bolnav tratamentul tiroidian (macerație glicerinată 1/5). Doza zilnică a fost de o linguriță care echivalează cu 1 g glandă proaspătă.

A urmat acest tratament de la 28 ianuarie pînă la 15 martie, cu următoarele rezultate:

La 6 martie se constată: coborîrea testiculului stîng în scrot; scădere în greutate de la 43,600 la 42 kg.

Această scădere în greutate s-a făcut, mai cu seamă, în dauna țesutului adipos. Măsurînd din nou circumferința membrelor avem o diferență de cel puțin un cm pentru brațe și antebrațe și 0,5 cm pentru coapse și gambe. Fața a pierdut din țesutul adipos, fiind mai puțin rotundă.

Perimetrul toracic și abdominal nu a fost influențat.

Dimpotrivă, unele segmente ale membrelor au crescut în lungime.

Astfel, distanța de la epicondil la pămînt este de 92 în loc de 91 cm. Distanța care desparte apofiza stiloidă a radiului de pămînt este de 72,5 cm în loc de 69 cm. Distanța de la extremitatea mediusului la sol este de 57 cm în loc de 55.

Distanța de la interlinia articulară a genunchiului la sol este de 42 cm în loc de 41,5 cm, iar aceea a maleolei externe la sol de 4,5 cm în loc de 4 cm.

Celelalte diametre sau lungimi n-au fost influențate.

O nouă analiză a urinii efectuată în timpul tratamentului ne arată că volumul n-a variat, cel puţin în ziua cînd a fost recoltată (800 g), dar densitatea a fost de 1025 şi ureea 23,20 g‰ în loc de 10,15 g‰; acidul fosforic 1,90 g, în loc de 0,80 g şi calciul 0,25 g în loc de 0,21 g.

Constatăm aşadar o exagerare foarte pronunţată a excreţiei urinare a acestor substanţe.

Dacă analizăm acest caz, rezultă următoarele:

Statura este normală, ţesutul adipos dezvoltat în exces, ascunde relieful muscular dînd membrelor o formă rotundă. Nasul este turtit la rădăcină şi gîtul scurt.

Diferenţa între diametrul bihumeral şi cel bitrocanterian (31,5 cm pentru cel dintîi şi 28 cm pentru al doilea) este de 3,5 cm.

În cazul nostru diferenţa este mult mai mică de cît cea observată în stare normală şi apropie astfel bolnavul de tipul feminin.

Bolnavul a prezentat o criptorhidie şi enurezis.

Tratamentul tiroidian l-a făcut să slăbească în mod apreciabil şi testiculul s-a coborît în scrot.

Unele tulburări prezentate de acest bolnav, pot fi datorite insuficienţei tiroidiene sau, mai bine zis, hipofuncţiei acestei glande.

Printre acestea putem cita: gîtul scurt, turtirea rădăcinii nasului, dezvoltarea exagerată a ţesutului adipos etc.

Pierderile nocturne de urină şi monorhidia acestui copil se datoresc, de asemenea, hipotiroidismului.

Aceasta este părerea lui Hertoghe, care, vorbind despre caracterele hipotiroidiei benigne cronice la copil, semnalează frecvenţa monorhidiei, care de obicei se trece cu vederea. El a găsit, deseori, această tulburare la copiii suferinzi de incontinenţă nocturnă de urină, fenomen pe care-l consideră ca un adevărat infantilism vezical.

Opoterapia confirmă părerea lui Hertoghe, cel puţin în cazul nostru, privitor la monocriptorhidie, deoarece incontinenţa încetase deja sub influenţa stricninei.

În cazul nostru, ca şi după Appert am văzut testiculul coborîndu-se în scrot sub influenţa opoterapiei tiroidiene.

În acest caz se constată lipsa unor fenomene ce ţin de insuficienţa tiroidiană. Astfel, statura este normală, la fel şi dentiţia precum şi culoarea feţei.

Dar acestea nicidecum nu înlătură natura hipotiroidiană a simptomelor menţionate.

Am pus cazului nostru diagnosticul de infantilism? Se poate face un atare diagnostic la un copil a cărui statură este normală?

Credem că se poate răspunde afirmativ. Se ştie că statura normală nu este incompatibilă cu diagnosticul infantilismului, căci s-au descris şi cazuri de infantilism cu gigantism.

Ceea ce caracterizează îndeosebi infantilismul este lipsa pubertăţii.

Pierderile nocturne de urină sînt o trăsătură caracteristică primei copilării, iar absenţa testiculului din scrot este specifică vieţii fetale. Din acest punct de vedere s-ar putea vorbi la bolnavul în cauză, nu numai de infantilism dar chiar şi de un fetalism parţial.

Punctul de plecare al tulburărilor bolnavului nostru ar trebui căutat, după părerea noastră, într-un grad de insuficiență tiroidiană, așa cum dovedesc nu numai fenomenele de hipotiroidism sus-citate, dar și rezultatele terapeutice. Prin originea lui tiroidiană, el constituie un caz de infantilism adevărat, în înțelesul pe care Brissaud îl atribuie acestui termen.

Se poate crede că alte tulburări prezentate de bolnav se datorau unei insuficiențe (sau unei perversiuni) a funcției testiculare.

Pentru acest motiv, am intitulat cazul nostru „infantilism distiroidian și disorhitic". De altfel, nu există infantilism în care glandele sexuale să funcționeze normal.

Dacă se admite că nu există pubertate fără glandă tiroidă, se știe că pubertatea apare totdeauna ca o consecință a intrării în funcție a glandelor sexuale și ea lipsește, dacă aceste glande sînt absente sau nu funcționează, chiar dacă corpul tiroid este normal. Astfel se explică infantilismul giganților sau al castraților din copilărie.

Iată o noțiune care nu trebuie pierdută din vedere în interpretarea patogeniei infantilismului.

СЛУЧАЙ ДИСТИРЕОИДНОГО И ДИЗОРХИТИЧЕСКОГО ИНФАНТИЛИЗМА

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается случай мальчика 14 лет нормального роста с чрезмерным развитием жировой ткани, приплюснутым носом, пониженной разницей между межвертлужным и плечевым диаметрами (близкой к женскому типу), крипторхизмом и ночным недержанием мочи. Лечение препаратами щитовидной железы привело к опущению яичка и уменьшению количества жировой ткани.

Крипторхизм и энурез входят в синдром инфантилизма. Необходимо отметить, что больной был нормального роста. Наличие женских признаков рассматривается как последствие нарушения тестикулярной функции. Поэтому авторы считают, что в данном случае речь идет о дистиреоидном и дизорхитическом инфантилизме.

À PROPOS D'UN CAS D'INFANTILISME DYSTHYROÏDIEN ET DYSORCHITIQUE

RÉSUMÉ

L'auteur présente le cas d'un garçon de 14 ans, de taille normale, accusant un développement excessif du tissu adipeux, avec le nez aplati, une différence entre les diamètres bitrochantérien et huméral diminuée

(proche du type féminin), présentant une cryptorchidie et de l'énurésie. Le traitement thyroïdien a provoqué la descente du testicule et la réduction du tissu adipeux.

La cryptorchidie et l'énurésie rentrent dans un syndrome d'infantilisme. Il faut remarquer que le malade était de taille normale. Les caractères féminins sont interprétés comme étant conditionnés par des troubles de la fonction testiculaire. C'est pourquoi les auteurs considèrent qu'il s'agit d'un infantilisme dysthyroïdien et dysorchitique.

GUŞA ŞI SCOLIOZA ADOLESCENŢILOR

CONTRIBUŢII LA PATOGENIA SCOLIOZEI ADOLESCENŢILOR *

Patogenia scoliozei adolescenţilor a rămas, pînă în prezent, foarte obscură. Teoria care afirma o tulburare în nutriţia osoasă, teorie susţinută şi de Kimirsson, este aceea care concordă cu realitatea faptelor.

Dar de unde vine această tulburare, care este mecanismul ei intim de acţiune?

Aceasta este problema care, pînă în prezent, a rămas aproape nerezolvată.

Am observat de curînd un caz care, alăturat altor fapte pe care le vom cita, ne va îngădui să lămurim oarecum această problemă şi să indicăm direcţia în care trebuie îndrumate noile cercetări. Aceasta formează obiectul prezentei lucrări.

Vom reda mai întîi observaţia cazului pentru a discuta apoi punctele asupra cărora vrem să insistăm.

Este vorba de o tînără de 24 de ani, născută în satul Cătunu (Ialomiţa), care se află departe de regiunile muntoase unde se găseşte guşa endemică.

Din antecedentele ereditare ale bolnavei se constată că mama fetei a fost guşată.

Bolnava a suferit în copilărie de malarie şi mai tîrziu, pe la 17 ani, a avut febră tifoidă.

Prima menstruaţie la 15 ani, regulată, fără dureri, foarte abundentă. Din anamneză reiese existenţa a două afecţiuni pe care le prezintă încă la intrarea ei în spital şi asupra cărora vom consacra această lucrare: o guşă chistică foarte voluminoasă şi o scolioză foarte pronunţată.

Guşa a apărut la vîrsta de 9 ani. Bolnava a observat în regiunea tiroidiană, mai întîi în partea stîngă, o tumoare de mărimea unei nuci care a crescut progresiv şi a cuprins toată regiunea tiroidiană supra-sternală.

Tumoarea nu era dureroasă dar provoca o oarecare greutate în deglutiţie şi masticaţie precum şi o senzaţie de greutate în regiunea supra-sternală.

---

* În colaborare cu J. Jianu. Publicat în Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1909, nr. 1.

După afirmațiile bolnavei, coloana vertebrală a fost normal conformată pînă la vîrsta de 10 ani. De atunci, au apărut deformațiile coloanei vertebrale care s-au accentuat, apărînd în cele din urmă o scolioză pronunțată.

Starea prezentă. Bolnava este de statură mică (1,25 m). Tegumentele palide, mucoasele de colorație normală. Conformația craniului nu prezintă nici o anomalie, fața este prelungă, părul abundent și sprîncenele dese. Dentiția este normală.

Regiunea cervicală anterioară este sediul unei tumori de mărimea unui cap de făt, cu doi lobi, lobul drept fiind mai mare decît cel din partea opusă. Între cei doi lobi voluminoși, se găsește o tumoare mai mică.

Tegumentele regiunii cervicale sînt netede și nu aderă de țesuturile din jur. Rețeaua venoasă este aparentă. Sub maxilarul inferior se observă mai multe pliuri cutanate.

Limitele tumorii sînt: superior maxilarul inferior, claviculele și regiunea suprasternală inferior, cu toate că pe alocuri aceste limite sînt depășite. Posterior, tumoarea este limitată de fasciculele sterno-mastoidiene ale mușchiului sterno-cleido-mastoidian pe care-l împinge înapoi. Înapoia acestei formații se observă pulsațiile carotidiene.

Tumoarea aderă de regiunile profunde, avînd o consistență semifluctuentă. Prin palparea și chiar simpla inspecție a regiunii respective constatăm prezența unor lobi secundari care, în cea mai mare parte, sînt regulați.

Tumoarea, sub influența mișcărilor respiratorii, pare că se micșorează în timpul inspirației dilatîndu-se în timpul expirației.

Deglutiția, masticația precum și mișcările maxilarului inferior sînt în general tulburate, în timp ce respirația este normală.

Tumoarea nu a determinat simptome care să indice participarea simpaticului cervical (fenomene oculo-pupilare etc.).

La examenul general al bolnavei, prin inspecție se constată că toracele este puternic flexat de partea dreaptă, atît de mult, încît ultima coastă atinge aproape creasta iliacă. Tegumentele abdominale fac la acest nivel cute largi și lungi care trec puțin de linia mediană. Mamelele sînt puțin dezvoltate.

Examinînd partea dorsală a toracelui, se constată o scolioză pronunțată a cărei concavitate este orientată spre partea dreaptă. Această scolioză începe să se accentueze la nivelul vertebrei a 4-a dorsală și se continuă pînă la începutul regiunii lombare. Hemitoracele stîng proemină înapoi, cel drept proemină și mai mult, mai ales spre bază.

Membrele superioare par prea lungi în raport cu trunchiul datorită deformațiilor toracelui și ale coloanei vertebrale. Bazinul pare mai evazat decît este în mod normal.

Țesutul celular subcutanat este în general puțin dezvoltat.

Organele toraco-abdominale nu par să prezinte tulburări importante.

Bolnava nu prezintă tahicardie.

Tensiunea arterială este normală.

La microscop se constată prezența numeroaselor cristale de oxalat de calciu și de acid uric.

În rezumat, este vorba de o fată de 24 de ani, care se prezintă cu o gușă chistică foarte voluminoasă, precum și cu o scolioză foarte accentuată.

Prima afecțiune a precedat pe a doua, cu un an, apoi ambele au evoluat concomitent.

Între aceste două afecţiuni nu este oare decît o simplă coincidenţă, sau există între ele o legătură mai strînsă, sau chiar o legătură patogenică?

Ne propunem să discutăm aceste probleme, destul de importante după părerea noastră.

Scolioza adolescenţilor sau scolioza prepuberală reprezintă desigur o tulburare care interesează direct coloana vertebrală.

Unii autori, Chipault, Roussel (1), consideră scolioza ca avînd raporturi de cauză la efect cu rahitismul. Leichnam (2) nu împărtăşeşte acest punct de vedere, ci consideră scolioza adolescenţilor ca o tulburare de nutriţie în raport cu o insuficienţă a elementelor formative ale oaselor, în timpul pubertăţii. Tratamentul cu fosfor ca şi cel cu clorură de calciu ar fi cele mai indicate.

Dar se poate oare invoca şi o patogenie tiroidiană?

Credem că putem răspunde afirmativ, pe baza unor fapte care pledează pentru acest punct de vedere.

Chipault a descris o scolioză mixedematoasă. Această formă se observă mai frecvent în cazurile de mixedem frust foarte apropiat de infantilism şi rahitism. Ea ar putea să fie vindecată numai prin tratament ortopedic combinat cu administrarea de tiroidă.

Louis Dubreuil-Chambardel (3) a constatat coexistenţa sindromului Basedow cu scolioza, forma familială şi ereditară, iar unul din noi cu I. Dona şi Ghiulamila, am constatat la o fată suferind de scolioza adolescenţilor, prezenţa de asemenea a sindromului Basedow cu hipertrofie evidentă a tiroidei.

După cum reiese, coexistenţa scoliozei cu alteraţiile tiroidiene, pe care le întîlnim în cazul nostru, nu constituie o excepţie şi cazurile se vor înmulţi desigur cînd atenţia observatorilor se va îndrepta asupra acestei asocieri.

Pe lîngă aceasta, teoria rahitică şi interpretarea lui Leichnam, se pot concilia cu teoria tiroidiană.

Mai mulţi autori ca, Hertoghe (4), Ausset (5), Bowning şi Brooklyn (6), Imerwool (7), Bernheim-Karrer, au susţinut ipoteza unei relaţii între tiroidă şi rahitism, sau coexistenţa între deformările rahitice şi mixedem, fapt care sprijină părerea despre care vorbim.

Pe de altă parte, credem că se poate considera scolioza adolescenţei o formă a osteomalaciei coloanei vertebrale, ceea ce nu contrazice părerea lui Leichnam. Trebuie numai să ne întrebăm dacă tulburarea nu este în relaţie, cel puţin numai într-un număr oarecare de cazuri, mai degrabă cu un defect de utilizare a sărurilor de calciu sau de fosfor, necesare calcifierii oaselor, decît cu o ingerare insuficientă a acestor săruri.

Această interpretare pare să fie de acord cu faptele cunoscute şi mai sus-citate.

Cercetările pe care unul din noi le-a făcut cu Papinian (8), precum şi acelea ale lui Moraczewski (9), Haushalter şi Guérin 10), Silvestri şi Tosatti (11), Schiff Sinhuber (citat după (11)), Nisipescu (12), au arătat rolul considerabil al glandei tiroide în metabolismul calciului.

Asimilarea acestui element este defectuoasă în insuficienţa tiroidiană şi pe de altă parte, se elimină excesiv în hipertiroidism precum şi în sindromul lui Basedow (Scordo şi Franchini (13)).

Aceste fapte explică coexistenţa sindromului Basedow cu osteomalacia, observate de Revilliod (14), Köppen (15), Recklinghausen (16), Hamig (17), Hoenicke (18), Hofmeier (19), Tolot şi Sarvonat (20). Hoenicke (21) a observat suprapunerea teritoriilor atinse de guşa endemică şi a celor afectate de cretinism (în Bavaria).

Dacă se consideră scolioza adolescenţilor precum şi alte cazuri de scolioză ca o formă a osteomalaciei coloanei vertebrale, se înţelege destul de bine patogenia ei. Pierderea considerabilă a sărurilor calcare sau lipsa lor de asimilare produce deformarea vertebrală.

Deoarece coexistenţa mixedemului tipic cu osteomalacia este discutabilă şi aceea a guşei exoftalmice cu acelaşi sindrom destul de frecvent, trebuie să se atribuie osteomalacia, iar în cazul nostru scolioza, unei hipertiroidizări sau unei perversiuni a secreţiei tiroidiene.

Analiza urinii pe care o avem, cu toate că nu este completă (deoarece nu cunoaştem cantitatea evacuată în 24 de ore) pledează totuşi în sensul hipertiroidiei, deoarece se găsesc cifre ridicate, mai cu seamă pentru uree şi pentru acidul fosforic (37,70 g‰ şi 3,90 g‰), cifre care au scăzut la 23,20 şi 1,90 g‰ după ce s-a extirpat o bună parte din guşă. Oxidul de calciu scade de la 0,41 la 0,29 g‰ după operaţie.

La bolnavii adolescenţi cu scolioză s-a constatat adesea o accelerare în creştere, fapt care pledează de asemenea în favoarea hipertiroidismului şi care trebuie apropiat de observaţiile făcute de Holmgreen (22) la tinere basedowiene.

Pe lîngă aceasta trebuie să mai spunem că scolioza adolescenţei este mult mai frecventă la sexul feminin decît la sexul masculin, ceea ce o apropie o dată mai mult de sindroamele legate de tulburările tiroidiene. Astfel Roth (23) găseşte la 200 de cazuri, 185 de femei, Ketsch (24) găseşte la acelaşi sex 186 din 239 de cazuri. În sfîrşit, Koellikos din 721 de cazuri găseşte 577 femei.

Deosebirea este foarte importantă. Ar trebui poate să ne gîndim şi la o influenţă a ovarelor cu toate că aceasta nu ni se pare dovedită încă, dar vom spune aici că altă bolnavă pe care am observat-o unul din noi cu Ghiulamila şi Dona, avea menstruaţia puţin abundentă, ceea ce ar dovedi prezenţa unei insuficienţe relative a ovarelor. Notăm în trecere că la această bolnavă ca şi la aceea pe care am studiat-o în această lucrare, mamelele erau puţin dezvoltate. Se ştie de altfel că atrofia acestor organe a fost constatată în unele cazuri ale sindromului Basedow.

Kirmisson apropie scolioza adolescenţei de o altă tulburare scheletică care se observă de asemenea la această epocă. Este vorba de *genu valgum*.

Nu ni se pare de loc îndoielnic faptul că această tulburare prezintă raporturi cu unele alteraţii endocrine.

L a u n o i s și R o y (25) au observat-o în gigantism, la eunuci, unul din noi la un castrat.

Scolioza și alte deformări ale coloanei vertebrale se observă de altfel foarte frecvent la alți bolnavi prezentînd alterații ale glandelor cu secreție internă și avem aici în vedere, mai cu seamă, gigantismul.

Gigantul de la Montastruc, a cărui observație a fost publicată de B r i s s a u d și M e i g e (26), bolnavul lui M a t i g n o n (27) reprezintă exemple demonstrative.

Mai amintim că hipertrofia tiroidiană este foarte frecventă în gigantism.

Aceeași hipertrofie pare a se întîlni destul de des și în osteomalacia senilă unde deformările coloanei vertebrale sînt din cele mai accentuate.

Unul din noi a observat hipertrofia tiroidei la două din trei cazuri de osteomalacie senilă. Într-un alt caz glanda era de un volum mai mic decît cel normal, dar judecînd după conținutul ei în iod presupunem că era în hiperfuncție.

Vom adăuga că debutul scoliozei în timpul adolescenței este un argument pentru teoria endocrină a patogeniei acestei scolioze.

În adevăr, pubertatea este opera glandelor cu secreție internă, tiroida avînd un rol deosebit de important.

Hipertrofia tiroidiană la epoca puberală și prepuberală este un fapt bine cunoscut.

În cazul nostru a existat un paralelism strîns între evoluția gușii și aceea a scoliozei.

Mai adăugăm că examenul histologic a unor fragmente interchistice din această gușă a arătat o structură analogă cu aceea a adenoamelor tiroidiene, dat fiind că se găsesc foliculi care amintesc pe acel al glandelor tinere și care nu conțin coloid, ceea ce după L é v i și R o t h s c h i l d (28) ține tot de gușa basedowiană.

În unele regiuni, nu se mai deosebesc formații foliculare găsindu-se numai o cantitate infimă de celule mici, structura acestor regiuni nefiind asemănătoare cu cele ale tiroidei normale. Se găsesc totuși și regiuni unde se constată un mic număr de foliculi conținînd coloid roz și altele unde se observă foliculi cu un coloid violet. Dar, în general, coloidul este foarte puțin abundent în această glandă. Se mai observă o scleroză de intensitate mijlocie a tiroidei.

Cazul nostru ne duce la concluzia importantă că în patogenia unor scolioze și mai cu seamă în aceea a adolescenților, intervin tulburări tiroidiene de hiperfuncție (și poate a altor glande cu secreție internă).

Este cazul, să cercetăm de asemenea dacă scăderea activității tiroidiene prin oricare procedeu terapeutic (intervenție operatoare ca în cazul nostru, röntgenterapie a regiunii tiroidiene, ser, sînge sau lapte de animale etiroidate etc), nu ar fi indicată pentru tratarea scoliozelor, fără să se renunțe totuși la tratamentul ortopedic.

ЗОБ И СКОЛИОЗ ПОДРОСТКОВ
К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ СКОЛИОЗА ПОДРОСТКОВ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор приводит историю болезии больиой, страдавшей одновременно очень крупиым кистозным зобом и выраженным сколиозом.

Заболеваиие щитовидиой железы появилось на год ранее развития деформации позвоночника, а с момента ее появления развивалось параллельно.

Приводятся многочисленные факты из литературы, доказывающие связь между эидокринными железами, в особенности щитовидной железой, и сколиозом подростков.

Обычно этот синдром сочетается с гипертиреозом.

Автор высказывает мнение, что сколиоз подростков является своеобразным размягчением позвоночика, вызваниым рядом нарушений обмеиа минеральных солей, в котором щитовидная железа играет значительную роль.

Ставится также вопрос о возможном влиянии лечеиия противотиреоидиымн препаратами в сочетании с ортопедическими методами при вышеуказаиной деформации позвоночника.

LE GOITRE ET LA SCOLIOSE DES ADOLESCENTS
HYPOTHÈSES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA SCOLIOSE DES ADOLESCENTS

RÉSUMÉ

L'auteur présente l'observation d'une malade chez laquelle un goitre kystique très volumineux coexiste avec une scoliose prononcée.

L'affection thyroïdienne a précédé d'une année l'apparition de la déformation vertébrale et depuis lors, elles ont évolué parallèlement.

L'auteur cite de nombreux faits de la littérature de spécialité qui démontrent le rapport entre les glandes endocrines, la thyroïde surtout, et la scoliose des adolescents.

D'ordinaire, ce syndrome a été trouvé associé à l'hyperthyroïdisme.

L'auteur émet l'hypothèse que la scoliose des adolescents serait une sorte d'ostéomalacie de la colonne vertébrale, déterminée par une série de troubles du métabolisme des sels minéraux dans lesquels la thyroïde joue un rôle important.

On pose aussi le problème de l'éventuelle influence du traitement antithyroïdien associé au traitement orthopédique, dans la déformation mentionnée de la colonne vertébrale.

BIBLIOGRAFIE

1. Roussel, *Contrib. à l'étude de l'étiologie de la scoliose*, teză, Paris, iulie 1903, nr. 485.
2. Leichnam, *Urologie comparée du rachitisme et de la scoliose des adolescents*, teză, Paris, 1903, nr. 273.
3. Louis Dubreuil-Chambardel, *Un cas de maladie de Basedow héréditaire accompagné de scoliose héréditaire*, Province médicale, 1907, an XX, nr. 21.
4. Hertoghe, *De l'hypothyroïdie bénigne chronique*, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1899.
5. Ausset, *Du traitement thyroïdien en pathologie infantile*, Congrés périodique de gynécologie, d'obstretrique et de pédiatrie, III-e session, Nantes, 1901.
6. Bowning et Brooklyn, Presse méd., 1903, nr. 12. .
7. Imerwool, *Du myxœdème infantile*, La Méd. infantile, oct. 1894.
8. Parhon C. I. şi Papinian, *Notă relativă la acţiunea corpului tiroid şi a ovarului în asimilarea şi dezasimilarea calciului*, Romînia medicală, 1904, nr. 12.
9. Moraczewski, *Stoffwechsel bei Akromegalie*, Z. klin. Med. 1901, vol. 43, caiet 3.
10. Haushalter et Guérin, *Troubles des échanges nutritifs dans les myxœdèmes infantiles évalués d'après les résultats de l'analyse urinaire*, Revue mensuelle des maladies de l'enfance, mai, 1902.
11. Silvestri e Tosatti, Gazetta degli ospedali e delle Cliniche, 1907, p. 1067.
12. Nisipescu, *Contribuţiuni la studiul patogeniei epilepsiei. Schimburile nutritive în epilepsie*, teză, Bucureşti, 1908.
13. Scordo e Franchini, Ricambio materiale nel morbo di Basedow, Rev. sper. fren., 1907.
14. Revilliod ,Corresp. für Schweitz. Aerzte, 1895. p. 400.
15. Köppen, *Ueber Knochenerkrankungen bei Morbus Basedowi*, Neurol. Zbl.. 1892, vol. XI.
16. Recklinghausen, *Die fibröse oder diff. Osteites, die Osteomal. etc.*, Virchows Festschrift, Berlin, 1891.
17. Hamig, *Anat. Untersuch. über Morb. Based.*, Arch. klin. Chir., 1897, vol. LV.
18. Hoenicke, *Zur Frage der Behand. des Osteomal. durch Kastrat*, Zbl. Gyneck., 1891.
19. Hofmeier, *Zur Theorie der Osteomalacie*, Berliner klin. Wschr., 1904, nr. 44.
20. Tolot et Sarvonat, *Ostéomalacie et goitre exophtalmique*, Rev. Méd., mai, 1906, nr. 8.
21. Hoenicke, *Über das Wesen des Osteomalacie*, Halle, 1905.
22. Holmgreen, Sem. méd., 1906.
23. Roth, Brit. med. J. 1885, p. 819.
24. Ketsch, New-York med. Record, aprilie, 1886.
25. Launois et Roy, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, noiembrie, 1902.
26. Brissaud et Meige, *Gigantisme et acromégalie*, J. Méd. Chir. prat., 25 ianuarie, 1895, p. 49.
27. Matignon, *Un cas d'acromégalo-gigantisme*, Méd. moderne, 6 noiembrie, 1897.
28. Levi et Rothschild, *Hyperthyroïdie basedowienne. Sa base anatomique*, C. R. Soc. Biol., 19 decembrie, 1908.

DESPRE DESCENDENȚA BASEDOWIENILOR *

Toată lumea își dă seama astăzi de influența secrețiilor interne exercitată asupra organismului. Se știe, de asemenea ce numeroase sînt tulburările pricinuite de modificările funcțiilor endocrine.

Astfel fiind nimeni nu va putea tăgădui importanța prezentată de studiul descendenței bolnavilor care prezintă oarecare alterații ale acestor funcții. Există o documentație cu privire la acest subiect.

Se știe, de exemplu, că unii cretini descind din părinți gușați care totuși, nu prezintă obligatoriu tulburări psihice. S-au văzut mixedematoși a căror mamă (cazul ar fi o regulă, după Hertoghe) și chiar tatăl, suferă de insuficiență tiroidiană.

Trachewski și Claude au observat tulburări rahitice la puii animalelor ai căror părinți (unul din ei sau ambii) au suferit ablația glandei tiroide.

Cunosc un bolnav suferind de gigantism și ai cărui copii, după afirmațiile lui, suferă de tuberculoză osoasă.

Cu privire la basedowieni, s-au citat cazuri familiale. În observațiile publicate de Heidenreich, sindromul Basedow a fost observat în cursul mai multor generații.

Goldberg a consacrat teza lui acestei probleme (Berlin 1910).

Sattler citează mai multe cazuri într-o monografie.

Descendenții basedowienilor totuși pot prezenta alte fenomene patologice. Atunci cînd mama este bolnavă, mediul ei intern, modificat cantitativ, poate chiar calitativ, poate influența nu numai ovulul, dar și embrionul și fătul, în timpul dezvoltării lor, pricinuind astfel tulburări variate.

Observația lui Richardson este foarte importantă, din acest punct de vedere. O basedowiană, atinsă ea însăși de melancolie agitată, a avut șapte copii, din care primii patru au fost nervoși, o fată cretină, o alta idioată, și în sfîrșit, un băiat care nu prezenta tulburări psihice, dar era obez. O altă basedowiană observată de Raymond și Sérieux a avut un copil cu debilitate fizică și psihică.

---

* Publicat în Buletinul și memoriile Societății medicilor și naturaliștilor din Iași 1915.

Posedînd la rîndul meu, cîteva date despre descendența mai multor femei basedowiene, voi expune pe scurt ceea ce am observat din acest punct de vedere.

Într-un caz, este vorba de o femeie suferind de mai mulți de ani de boala Basedow, fără fenomene oculare, prezentînd însă tahicardie, neliniște, în sensul unei nevoi de activitate continuă și rapidă, precum și hipertrofia corpului tiroid. Nu prezintă tulburări psihice, deși starea ei, din acest punct de vedere, este aceea a majorității bolnavelor cu acest sindrom.

Fiica ei, de 17 ani, prezintă o hipertrofie tiroidiană foarte accentuată. Statura fiicei întrece pe cea a mamei și a tatălui ei. Nu prezintă tahicardie și starea psihică pare normală.

Fata poate fi considerată ca un caz de hipertiroidie atenuată, starea ei apropiindu-se de fenomenul descris de Holmgreen, caracterizat prin creșterea mai rapidă a copiilor basedowieni de cît a copiilor normali, fenomen, pe care îl pot confirma și eu.

În alt caz, este vorba de o femeie care prezintă sindromul Basedow, fără fenomene oculare, cu o ușoară tahicardie (98 pe minut) și palpitații; se mai observă și o gușă destul de evidentă, tremurături, irascibilitate, depresiune psihică, fobii și accese de automatism. În 1910, am publicat observația acestui caz, într-un memoriu asupra glandelor endocrine în raporturile lor cu patologia mintală.

De la publicarea acestei observații bolnava noastră a avut un copil care, la naștere, cîntărea peste 4 000 g, greutate desigur superioară mediei normale.

Pînă la un oarecare punct acest caz se poate apropia de precedentul. În ambele cazuri dezvoltarea a fost exagerată, în cazul al doilea însă se pare că aceasta s-ar datora influenței secreției tiroidiene existente în sîngele mamei.

Am avut, de asemenea, în tratament o tînără prezentînd o exoftalmie evidentă, dar fără gușă sau alte fenomene basedowiene apreciabile. Era fiica cea mai mare a unei basedowiene. Dacă, în unul din cazurile descrise găsim sindromul Basedow asociat cu epilepsia, în acest caz, găsim epilepsia prezentă la fiica basedowienei. Fata menționată are, de altfel, o soră măritată, care pare normală.

O a patra basedowiană, la care sindromul este bine caracterizat (gușă, exoftalmie pronunțată, palpitații, nesiguranța în picioare, tremurături, tahicardie, slăbire, nevoie continuă de activitate, insomnii etc.), este mamă a doi copii, o fată și un băiat. Acesta din urmă prezintă o obezitate destul de pronunțată.

O altă basedowiană, la care găsim de asemenea simptomele principale: gușă, tahicardie, exoftalmie, precum și tulburări psihice (psihoză maniaco-depresivă), este mama a trei copii, din care unul a avut convulsii în copilărie. Bolnava, după cum afirmă, era atunci însărcinată și alăpta în același timp pe copilul despre care este vorba. Un alt copil al bolnavei, în vîrstă de 19 ani, dă impresia unui dezechilibrat care abia a reușit pînă la vîrsta aceasta să termine cele patru clase elementare. O fetiță a ei pare normală. Tatăl acestor copii este alcoolic.

În sfîrșit, am mai citat în memoriul sus-menționat observația unui caz de idioție; la autopsie s-a constatat o îngroșare a oaselor craniului. Acest idiot este fiul unei basedowiene, care afirmă că boala ei s-a declarat la vreo două luni după nașterea acestui copil. Este cunoscut că, în genere, bolnavele nu observă la timp primele simptome ale bolii.

În acest ultim caz, este probabil că sîngele bolnavei prea bogat în produși de secreție tiroidiană și săruri de calciu, a influențat osteogeneza craniană a copilului, de unde a rezultat acea îngroșare considerabilă ce pare să joace un rol în apariția idioției copilului.

Cunosc de asemenea un bolnav avînd o scolioză destul de pronunțată, a cărui mamă era basedowiană. Ne putem gîndi, și în acest caz, la influența tiroidei mamei asupra dezvoltării coloanei vertebrale a copilului.

Una din bolnavele noastre avea hemoptizii repetate datorite unei tuberculoze pulmonare incipiente; mama acestei bolnave suferise de sindromul Basedow. Chiar și bolnava prezenta fenomene care s-ar putea atribui unor tulburări ale glandelor endocrine.

Reamintim aici că hemoptizia a fost observată independent de tuberculoză, și în sindromul Basedow și în insuficiența ovariană; Savini atribuie hipertiroidiei un rol în hemoptiziile tuberculoase.

Acestea sînt faptele pe care am ținut să le semnalez.

Diferența de gravitate între diversele cazuri, precum și stadiile diferite ale bolii, ar putea explica diversitatea tulburărilor observate la copii.

Pentru fiecare caz în parte, mecanismul intim al fenomenelor patologice ar cere o analiză amănunțită.

Nu insistăm mai mult asupra acestor probleme care abia s-au pus în studiu. Ne mulțumim, pentru moment, să raportăm faptele observate, indicînd direcția spre care cercetările noastre ar putea fi orientate.

О ПОТОМСТВЕ БОЛЬНЫХ БАЗЕДОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор рассматривает вопрос о возможном влиянии нарушения эндокринного равновесия родителей на детей.

Описывается вкратце ряд лично наблюдавшихся случаев, когда потомки женщин, страдающих базедовой болезнью, были подвержены различным эндокринным расстройствам, как гипертиреоз, тучность, эпилепсия, олигофрения различных степеней и т. д.

LA DESCENDANCE DES BASEDOWIENS

RÉSUMÉ

L'auteur discute le problème de l'influence que le déséquilibre endocrinien des parents peut exercer sur les enfants.

On présente ensuite succinctement une série d'observations personnelles sur des descendants de femmes basedowiennes, qui présentaient des affections variées : hyperthyroïdie, obésité, épilepsie, oligophrénie de différents degrés, etc.

CERCETĂRI ASUPRA CALCEMIEI ÎN AFECȚIUNILE TIROIDIENE (MIXEDEM, SINDROMUL LUI BASEDOW ETC.) *

Rolul biologic al calciului la organismele superioare este considerabil. Acest element influențează creșterea, activitatea sistemului nervos, fenomenele osmotice ale organismului, contribuie în mare parte la dezvoltarea scheletului etc. Metabolismul său este influențat de glandele endocrine.

Rolul paratiroidelor, din acest punct de vedere, este indiscutabil.

Ar fi o eroare să se creadă că numai aceste glande intervin în metabolismul calciului. Unul din noi, într-o lucrare împreună cu Papinian (1), a afirmat că tiroida intervine în asimilarea calciului și că ovarul are, din acest punct de vedere, un rol antagonist.

Într-o lucrare, împreună cu Urechia (2), unul din noi a afirmat că acțiunea tiroidei în tratamentul eczemei se exercită prin intermediul influenței asupra metabolismului calciului, opinie pe care Lévy și Rotschild de asemenea o împărtășesc. Acești doi autori atribuie ionului calciu un rol important în constipația celor atinși de insuficiență tiroidiană. De asemenea, unele fenomene de osteomalacie au putut fi puse pe seama hipertiroidei (Hoenicke etc.).

Ornstein a înclinat să creadă că modificările vitezei de sedimentare sub influența glandelor endocrine se datoresc variațiilor electroliților sîngelui. Toate aceste argumente fac ca studiul calcemiei în afecțiunile tiroidei să ofere un real interes. Ele ne-au determinat să ne ocupăm cu studiul calcemiei în boala Basedow, în mixedem și insuficiența tiroidiană.

Am studiat calcemia în 30 de cazuri de Basedow. Rezultatele obținute de noi, sînt redate în tabelul nr. 1.

În 18 din cele 30 de cazuri de Basedow, calcemia a variat între 0,100 și 0,120 g‰. În alte 11 cazuri ea a fost sub cifra de 0,100 g‰. La un caz dintre acestea era de 0,85 g‰, celelalte oscilînd între 0,90 și 0,99 g‰.

Într-un caz calcemia a trecut ușor de 0,120 g‰, (0,130 g‰).

* În colaborare cu I. Ornstein. Publicat în Mișcarea medicală, 1930, nr. 10.

Tabelul nr. 1

Numărul de ordine	Numele	Vîrsta (ani)	Sex	Metabolism bazal %	Calcemie g ‰	Observaţii
1	*N. O.*	32	f	+ 53	0,113	Fără tratament
2	*P. U.*	40	f	+ 35	0,085	„ „
3	*T. U.*	45	f	+ 23	0,098	„ „ tremurături însemnate
4	*I. N.*	48	f	+ 96	0,103	„ „
5	*D. A.*	43	f	+ 46	0,100	„ „ formă uşoară, puls 120
6	*I. E.*	25	f	+ 22	0,096	Radioterapie
7	*E. C.*	42	f	+ 70	0,096	Fără tratament
8	*T. E.*	40	f	+ 69	0,102	„ „
9	*T. R.*	50	f	+ 32	0,110	„ „
10	*N. I.*	32	f	+ 30	0,097	Electroterapie
11	*L. A.*	29	f	+ 23	0,097	Fără tratament
12	*E. R*	37	f	+ 48	0,110	Tratament cu iod
13	*T. E.*	20	f	+ 37	0,107	Fără tratament
14	*A. N.*	30	b	+ 42	0,096	Electroterapie
15	*O. F.*	58	f	+ 20	0,096	Tratament cu iod
16	*T. E.*	48	f	+ 40	0,107	Radioterapie
17	*C. A.*	37	f	+ 20	0,102	Tulburări psihice
18	*L. I.*	40	f	+ 30	0,098	Fobii, obsesii
19	*D. E.*	42	f	+ 15	0,100	Tratament cu iod
20	*I. L.*	22	b	+ 56	0,110	Fără guşă
21	*C. N.*	30	f	+ 30	0,110	Fără tratament
22	*M. L.*	25	f	+ 20	0,105	„ „
23	*X. O.*	27	b	+ 16	0,108	„ „
24	*M. A.*	42	f	+ 52	0,102	„ „
25	*R. M.*	60	f	+ 53	0,099	Tratament cu iod
26	*M. E.*	39	f	+ 46	0,099	Fără tratament
27	*L. I.*	20	b	+ 25	0,104	Tratament cu iod
28	*I. A.*	21	f	+ 70	0,100	Fără tratament
29	*L. E.*	32	b	+ 15	0,110	„ „
30	*M. D.*	—	—	—	0,130	„ „

Reiese că în acest sindrom calcemia oscilează, în general, în limitele normale sau coboară ușor sub aceste limite.

De asemenea, am studiat calcemia în 10 cazuri de mixedem sau insuficiență tiroidiană. Rezultatele au fost următoarele (tabelul nr. 2) :

Tabelul nr. 2

Numărul de ordine	Numele	Vîrsta (ani)	Sex	Metabolism bazal %	Calciul g ‰	Observații
1	*M. S.*	50	f	— 11	0,084	Mixedem tipic
2	*B. R.*	18	f	— 32	0,098	Insuficiență tiroidiană
3	*M. E.*	53	f	— 22	0,096	Mixedem tipic
4	*E. T.*	22	b	— 12	0,100	Insuficiență tiroidiană
5	*L. I.*	17	b	— 8	0,100	„ „
6	*M. M.*	52	f	— 17	0,110	Mixedem ușor accentuat
7	*G. D.*	40	f	— 4	0,118	Mixedem, astm
8	*E. S.*	51	f	— 16	0,110	Mixedem
9	*M. A.*	24	b	— 25	0,110	Mixedem clasic, infantilism, puerilism mintal
10	*D. S.*	53	f	— 28	0,093	Mixedem, miocardită

În ceea ce privește calcemia în insuficiența tiroidiană și mixedem, am găsit oscilații între 0,100 și 0,118 g‰ în 6 cazuri, și între 0,084 și 0,98 g‰ în 4 cazuri.

Rezultă că în general variațiile au fost în limite normale și destul de frecvent, sub aceste limite.

Calcemia a mai fost studiată și de alți autori în sindromul Basedow precum și în insuficiența tiroidiană.

Astfel în Basedow, Billingheimer găsește calcemia mărită într-un caz, Herzfeld și Lubowski găsesc o creștere ușoară, iar Leicher și Keplin au observat o scădere ușoară.

Herzfeld și Neuberger (1925) au studiat, cu metoda lui Ward, calcemia în 19 cazuri de Basedow (admițînd ca cifre normale 10—12 mg%). În 37% din cazurile lor calcemia a oscilat între aceste limite, în 31,5% a depășit limita superioară, iar în 31,5% a fost sub limita inferioară.

La rîndul lor Costex și Schteingart la 17 indivizi cu metabolismul bazal crescut găsesc calcemia între 9 (2 cazuri) și 12,8 mg% (un caz) ; 12,4% în alt caz, iar în 13 cazuri oscila între 9 și 12 mg%.

Waldorp și Trelles găsesc, din contra, hipercalcemie în 26 cazuri cu metabolismul bazal crescut, iar Monatanori găsește că 30%

din cazurile de hipertiroidism prezintă o creștere a calcemiei și o scădere a potasemiei.

La o bolnavă a cărei observație am publicat-o cu Caraman (sindrom basedowian cu sclerodermie) calcemia a fost normală (0,109 g‰). Într-un caz de Basedow cu vitiligo, a cărei observație am publicat-o cu M. Derevici, calcemia a fost crescută (0,124 g‰).

Csépal și Pellaty găsesc de asemenea calcemia normală în majoritatea cazurilor de Basedow. Pe 11 cazuri examinate de ei, calciul seric a fost în 2 cazuri 9,9 și 9,5 mg%. În celelalte 9 a depășit 10 mg%, maximul fiind de 11,5 mg%.

Acești autori au observat că parathormonul mărește calcemia, în general, mai mult la basedowieni și hipertiroidieni.

Calcemia era normală într-un caz de Basedow clasic ce l-am studiat de curînd și care prezenta semnul lui Chvostek. Într-un caz de adenom tiroidian cu fenomene hipertiroidiene era de 0,092 mg%.

În cazul de sindrom basedowian infantil, studiat de curînd de Scherechewski, calcemia era normală.

Din totalul cazurilor studiate reiese că sero-calcemia poate fi uneori scăzută, alteori crescută, rămînînd însă în limitele normale în majoritatea cazurilor de Basedow. De altfel, creșterile sau scăderile sînt în general puțin importante.

S-a studiat de asemenea calcemia la animalele hipertiroidizate. Sarvonat și Roubière au găsit-o mărită la cîinii hipertiroidizați, în timp ce Leicher constată că tratamentul tiroidian la om scade calcemia. Aub observă însă contrariul după tratamentul tiroidian la omul normal.

Experimental, Uchida, Parhon și Derevici, Trifon și Bilnov au constatat de asemenea o creștere a calcemiei la animalele hipertiroidizate. Lavrenenko a obținut din contra o scădere.

Cercetările, pe care unul din noi le-a făcut împreună cu M. Cahane, arată o scădere a calciului ionic la animalele injectate cu tiroxină.

Scordo și Franchini, Aub, Bauer, Heath și Ropes, au găsit că basedowienii elimină o cantitate mai mare de calciu decît indivizii normali.

Fowles constată că eliminarea calciului la basedowieni se face paralel cu aceea a azotului, cantitatea fiind crescută pentru calciu, cînd este crescută și pentru azot.

Modificări asemănătoare se observă în hipertiroidia terapeutică și experimentală. Astfel Schiff, Sinhuber, Nisipescu, Maria Parhon, Schaffer au găsit o creștere a eliminării calciului.

Totuși, cu doze mici, Silvestri susține că a observat la omul normal, o retenție a calciului, iar Moraczewski la un acromegal a constatat aceleași fenomene sub influența tratamentului tiroidian, care a exagerat retenția deja existentă.

Adăugăm de asemenea că Sarvonat și Roubière, dozînd calciul din oase și părțile moi la cobaii hipertiroidizați, au găsit o scădere la primele și o creștere la ultimele.

Scăderea calciului din oase și dinți explică unele fenomene de osteomalacie întîlnite în cîteva cazuri de sindrom basedowian observate de Mouriquand și Michel, la animalele hipertiroidizate.

C. I. Parhon și Cahane au constatat, pe de altă parte, scăderea calciului de cele mai multe ori (5 din 8 cazuri) la animalele hipertiroidizate; Cahane a găsit din contră o creștere a calciului în majoritatea cazurilor (5 din 7), în ficatul animalelor hipertiroidizate.

În ceea ce privește calcemia la animalele etiroidate, Maria Parhon a găsit-o scăzută (la berbecii etiroidați). Astfel în sîngele total proaspăt s-a găsit o cantitate de 0,071 ; 0,068 și 0,071 (media = 0,070 g‰) la martori și de 0,054; 0,049; 0,065 (media = 0,053 g‰) la etiroidați.

În sîngele uscat cifrele respective au fost de 0,38 ; 0,35 ; 0,36 ; (media = 0,36 g‰) ; de 0,28; 0,29 (media 0,27 g‰).

Nisinura constată de asemenea o scădere a calcemiei după etiroidectomia experimentală. Unul din noi, împreună cu Derevici, la cîinele etiroidat și cu Werner, la berbecii etiroidați, observă o tendință la creșterea calciului seric.

După Leites, tiroidectomia ar determina o creștere a calcemiei; Rabinovitsch, constată la om, după această intervenție, o scădere a calciului sanguin. În nici unul din cele 6 cazuri ale sale, nu s-au observat simptomele tetaniei, nici țesut paratiroidian în porțiunea extirpată. Totuși, autorul este înclinat să creadă că această scădere este datorită traumatismului paratiroidian.

La om, în 7 cazuri cu metabolismul bazal scăzut, Castex și Scheitengart găsesc în 2 cazuri calciul scăzut iar în rest normal.

Într-un caz recent de idioție mixedematoasă observat de unul din noi, calciul seric era de asemenea scăzut.

C. Ornstein a constatat calcemia normală, într-un caz de mixedem asociat cu psoriasis.

Studiul eliminării calciului în cazurile de mixedem este foarte puțin înaintat. Haushalter și Guérin au observat într-un caz o pierdere importantă a calciului prin urină. De curînd Aub, Bauer, Heath și Ropes constată în mixedem scăderea eliminării calciului.

Studiul calciului din organe în mixedem sau la animalele etiroidate este necesar în cea mai mare parte să fie aprofundat.

Unul din noi, împreună cu G. Dumitrescu, n-a găsit o deosebire netă din acest punct de vedere în creierul animalelor etiroidate față de martori.

Din datele ce le-am expus reiese că tiroida influențează metabolismul calciului și că unele din efectele funcției normale sau defectuoase a acestui organ pot fi explicate prin acest mecanism.

Mai multe probleme de amănunt referitoare la relațiile glandei tiroide cu metabolismul calciului vor necesita încă cercetări noi.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МИКСЕДЕМА, СИНДРОМ БАЗЕДОВА И Т. Д.)

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор указывает, что эндокринные железы влияют на кальциевый обмен. Это влияние единогласно признано в отношении околощитовидных желез. Но и щитовидная железа оказывает значительное влияние на ассимиляцию кальция, в то время как яичник оказывает антагонистическое влияние (Пархон и Папиниан).

Приводятся результаты определения содержания кальция в крови в 30 случаях базедовой болезни и в 10 случаях микседемы или недостаточности щитовидной железы.

Кальциемия при базедовой болезни колеблется в пределах нормы или находится слегка ниже нормы (в 18 случаях — 0,1—0,12‰, а в остальных 0,085—0,099‰).

В случаях микседемы колебания происходят также в пределах нормы, но довольно часто кальциемия слегка понижена (в 4 случаях от 0,084 до 0,098‰).

Приводится ряд клинических и экспериментальных исследований этого вопроса как личных, так и других авторов, а также исследований, касающихся выведения кальция и содержания его в различных органах, при синдромах, сопровождающих заболевания щитовидной железы.

RECHERCHES SUR LA CALCÉMIE DANS LES AFFECTIONS THYROÏDIENNES (MYXŒDÈME, SYNDROME DE BASEDOW, ETC.)

RÉSUMÉ

L'auteur montre que les glandes encodrines influent sur le métabolisme du calcium. Cette influence est unanimement admise dans le cas des parathyroïdes. Toutefois la glande thyroïde exerce elle aussi une influence considérable sur l'assimilation du calcium, tandis que l'ovaire a un rôle antagoniste (Parhon et Papinian).

On expose les résultats du dosage de la calcémie dans 30 cas de maladie de Basedow et 10 cas de myxœdème ou insuffisance thyroïdienne.

En conclusion, la calcémie varie, dans la maladie de Basedow, entre des limites normales ou bien elle descend très peu au-dessous de ces limites (dans 18 cas, 0,10—0,12‰, dans les autres cas 0,085‰—0,099).

Dans les cas de myxœdème, la calcémie a varié toujours entre les limites normales et, assez fréquemment, elle a été légèrement diminuée (dans 4 cas, entre 0,084 et 0,098‰).

On cite une série de recherches cliniques et expérimentales dans ce problème, — personnelles ou appartenant à d'autres auteurs — ainsi que sur l'élimination du calcium et sur la proportion de calcium contenue dans les différents organes, dans les syndromes thyroïdiens.

BIBLIOGRAFIE

1. C. I. Parhon și I. Papinian, *Notă relativă la acțiunea corpului tiroid și a ovarului în asimilația și dezasimilația calciului,* Romînia medicală, 1904, nr. 11—12.
2. C. I. Parhon și C. Urechia, *Note sur l'emploi du chlorure de calcium dans le traitement de l'eczèma,* C. R. Soc. Biol., 1907, t. LXIII, p. 457.

HIPERTIROIDIE ŞI VITILIGO *

Asociaţia vitiligo-ului cu hipertiroida a fost evaluată de Sattler la aproape 10% din bolnavii suferinzi de această ultimă afecţiune, ţinînd seamă de statisticile lui Renaut (1890), Vigouroux (1891) şi Manheim (1894).

Vitiligo poate fi uneori un simptom iniţial al sindromului hipertiroidian ca în cazul descris de Bethmann şi în cazul nostru.

Un caz interesant pentru a fi prezentat este acela al unui tînăr cu hipertiroidie şi vitiligo al extremităţii cefalice.

Intr-adevăr bolnavul prezintă din noiembrie 1934 următorul tablou morbid: hipertrofie omogenă totală a glandei tiroide, slăbire intensă (a pierdut în cîteva luni 25 kg), palpitaţii, astenie, tulburări gastro-intestinale.

În aceeaşi perioadă bolnavul a observat apariţia unei pete albe pe obrazul stîng şi la 10—15 zile depigmentarea perilor în aceeaşi regiune. De atunci, distrofia pigmentară s-a extins inferior, superior şi anterior.

La internare, se constată o leucodermie şi o leucotrichie întinse în regiunea pericomisurală, buccinatorie, maseterină, temporală, parietală şi occipitală stîngă.

În jurul sprîncenei, de aceeaşi parte, se observă leucodermia invadînd regiunea frontală şi prezentînd la periferie hiperpigmentarea caracteristică discromiei.

Această distrofie pigmentară este asimetrică şi este localizată numai pe partea stîngă.

Trebuie totuşi să menţionăm că am mai observat mici pete de vitiligo diseminate pe partea stîngă a gîtului, în regiunea interscapulară, coccigiană, pe coapsa şi pe gamba dreaptă.

Examenul microscopic al perilor a arătat lipsa completă a pigmentului.

În consecinţă este vorba de un vitiligo apărut în aceeaşi perioadă cu hipertiroidia şi progresînd cu ea. Considerăm că este interesant să atragem atenţia asupra decalajului relativ existent între depigmentarea pielii şi a perilor.

---

* In colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. sect. endocr., Soc. roum. neur., psyhol. psychiart. endocr., 1935, nr. 2.

Lucrurile se petrec ca și cum pigmentul cutanat ar fi mai ușor mobilizabil, în timp ce perii rezistă mai bine la depigmentare.

În sfîrșit, asimetria discromiei la bolnavul nostru este un fapt care contrazice părerea unor autori care au susținut că nici o leziune unilaterală nu poate fi de origine endocrină.

Probabil că intervin factori locali căci diferite perturbări endocrine se manifestă unilateral; criptorhidia, exoftalmia, atrofia sau hipertrofia mamară.

În ceea ce privește patogenia, în cazul nostru, noi credem că s-ar putea explica prin exagerarea dezasimilației provocată de excesul de hormon tiroidian.

Împreună cu Savini am discutat, încă din 1929, pe baza unui caz de acromegalie cu vitiligo, relația dintre această distrofie pigmentară și glanda tiroidă pe baza experiențelor lui Giaccomini, Parhon, C. Parhon etc.

Acești autori ca și Zawadowsky, Saintan și Paynet, la diferite specii de păsări și mai ales la găini, au observat că tratamentul tiroidian și tiroxinic determină depigmentarea penelor.

Laignel-Lavastine și Sainton admit de asemenea rolul tiroidei în patogenia unor cazuri de vitiligo.

Pentru a integra distrofia pigmentară cu ansamblul simptomatic al hipertiroidiei, redăm mai jos observația unui caz.

I. G., de 27 de ani, are manifestările descrise în hipertiroidie din noiembrie 1934.

În antecedentele bolnavului găsim blenoragie, șancru moale, icter și o adenită inghinală bilaterală. De la apariția manifestărilor tiroidiene a fost tratat cu bromuri și ioduri, dar fără rezultat.

În aprilie este internat în serviciul nostru.

Bolnavul are o constituție astenică și este foarte slab (49 kg la o înălțime de 166,4 cm).

Mușchii sînt atrofiați, hipotonici, toracele turtit, cu mică amplitudine respiratorie; abdomenul este flasc, plat și suplu.

Părul capului ca și al feței este abundent. Pe trunchi și membre distribuția părului este cea obișnuită.

Glanda tiroidă este omogen hipertrofiată (circumferința gîtului este de 38 cm).

Are 26 respirații și 120—150 pulsații pe minut; T. A. 8—17,5 cm Hg.

Ficatul măsoară 9 cm pe linia mamelonară. Reflexele osteotendinoase sînt vii ca și reflexul pilo-motor la gît. Metabolismul bazal este de + 82% (Cardaș).

Se găsește o atrofie incipientă, unilaterală a nervului optic (O. D.). Reacția B. W. negativă.

Examenul sanguin: glucoza 1,40 g‰, colesterina 0,70 g‰, calciu 0,125 g‰, potasiul 0,15 g‰. Hemograma: hematii 3 690 000, leucocite 6800.

Urina în 24 de ore este în cantitate de 1500—2000 g. Nu prezintă glicozurie.

Reținem din acest caz atrofia incipientă a nervului optic drept, simptom care poate fi apropiat de observațiile lui Mooren, Perry, Oppenheim, Emert, Rampoldi, Pfluger, Friedman și Satilay, care au observat alterații retiniene sau ale nervului optic mergînd pînă la atrofie, într-un caz de sindrom Basedow și de cele ale lui Coppez și

Albertsberg care au constatat tulburări ale vederii mergînd pînă la atrofia nervilor optici în urma tratamentului tiroidian cu doze mari.

Birsch-Hirschfeld, Nohno-Inouy au obținut pe cale experimentală atrofia nervilor optici prin administrarea de tiroidă.

ГИПЕРТИРЕОЗ И ВИТИЛИГО

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается случай больного 27 лет с асимметрично распространившимся витилиго, охвитывающим, главным образом, область головы, при наличии у больного явных признаков гипертиреоза (равномерной гипертрофии щитовидной железы, худобы, астении, сердцебиений, желудочно-кишечиых расстройств, при основном обмене + 82%).

В даином случае кожная дистрофия явнлась первым проявлением эндокрнnного заболевания.

Основываясь на частоте сочетания этих заболеваний и экспериментальных данных, автор считает, что витилиго имеет гипертиреоидное происхождение.

У больного, кроме того, наблюдалась атрофия правого зрительного нерва, вероятно, того же происхождения.

HYPERTHYROÏDIE ET VITILIGO

RÉSUMÉ

Dans ce travail, on présente le cas d'un malade de 27 ans avec un vitiligo asymétrique étendu, intéressant surtout la région céphalique, auquel s'associent des signes évidents d'hyperthyroïdisme (hypertrophie homogène de la thyroïde, baisse pondérale intense, palpitations, asthénie, troubles gastro-intestinaux, métabolisme basal +82%).

La dyschromie cutanée a constitué dans ce cas un signe de début de l'affection endocrine.

L'auteur, se fondant sur la fréquence de l'association de ces affections et sur des données expérimentales, soutient l'origine hyperthyroïdienne du vitiligo.

Le malade présente en sus une atrophie du nerf optique droit, ayant probablement la même origine.

SINDROM BASEDOW CU ETIOLOGIE FOARTE PROBABIL SIFILITICĂ *

Observaţia pe care o prezentăm ne pare interesantă din mai multe puncte de vedere: în primul rînd din acel al etiologiei care este foarte probabil specifică, apoi din punct de vedere al mecanismului, prin care sifilisul ar putea realiza un astfel de sindrom şi prin simptomatologia ei.

Bolnavul *B. C.*, de 49 de ani, este internat în serviciul nostru pentru mărirea de volum a glandei tiroide şi tremurături ale membrelor superiore.

Soţia sa a avut patru copii şi un avort spontan. In ceea ce priveşte antecedentele patologice, după afirmaţiile bolnavului, a avut o blenoragie la 16 ani. Se pare că, tulburările actuale au început de nouă ani, cînd a observat o tumefacţie a gîtului, oarecare nelinişte şi nervozitate. De un an guşa a început să crească într-un ritm îngrijorător. Acestor fenomene li s-au adăugat ulterior palpitaţii, oboseală permanentă şi slăbirea în greutate.

Bolnavul are o constituţie astenică hipertiroidiană. Faţa este ovală alungită prezentînd aspectul unei lipodistrofii. Bula lui Bichat este dispărută; se observă depresiuni în regiunea temporală, maseterină şi orbitară. Se observă de asemenea o discretă asimetrie nazală şi comisurală, o exoftalmie.

Gîtul este deformat de tumoarea tiroidiană care prezintă o hiperplazie omogenă bilaterală. Se constată în plus turgescenţa venelor jugulare externe.

Toracele este turtit, coloana vertebrală prezintă o uşoară cifoză dorsală; se constată depresiuni supra- şi subclaviculare, precum şi a spaţiilor intercostale.

Bazinul este larg (diametrele biacromial şi bitrocanterian sînt de 30 cm); (nu putem să trecem cu vederea caracterul feminin al acestei conformaţii). Pilozitatea pubiană este de asemenea de tip feminin. Organele genitale sînt normal conformate.

Examenul visceral: din partea aparatului respirator se constată o bronşită cronică cu emfizem; expectoraţia este abundentă (bolnavul a uzat de tutun). La radioscopie se constată leziuni de scleroză difuză; baciloscopia a fost negativă.

Vîrful cordului este situat în al 6-lea spaţiu intercostal stîng; tahicardie 130—140/min.

---

* In colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., Soc. roum. neurol, psyhol., psychiatr., endocr., 1935, nr. 4, p. 214.

Ficatul şi splina sînt în limite normale. Apetitul este conservat. Bolnavul nu este constipat. Prezintă carii şi lipsuri dentare.

Examenul neurologic: pupilele miotice sînt egale şi reflexul fotomotor este lent. Reflexele rotulian şi ahilian abolite.

Examene de laborator. Urina se elimină în cantitate mare (1800—2300 ml) avînd densitatea mică. Prezintă urme de urobilină şi acizi biliari, albumină (6 cg ‰). Glicemia 1,15 g‰. B. W., + Meinike + + + +; M. B. + 20%.

În concluzie, bolnavul prezintă o guşă cu hipertiroidie, leziuni bronşice şi peribronşice, un sindrom neurologic caracterizat prin abolirea reflexelor osteotendinoase, pareza reflexului fotomotor şi reacţiile serologice pentru sifilis pozitive.

Ne putem deci întreba dacă există relaţii între această infecţie şi cele trei sindroame constatate.

În ceea ce priveşte leziunile pulmonare le putem atribui tabagismului, pentru celelalte două sindroame etiologia lor sifilitică este probabilă. Într-adevăr tratamentul antisifilitic cu neosalvarsan şi cu iodură de potasiu au ameliorat în mod surprinzător starea generală a bolnavului.

Revăzut după două luni se constată dispariţia turgescenţei venelor jugulare, reducerea circumferinţei gîtului cu 3 cm, pierderea consistenţei glandei tiroide, dispariţia aproape completă a tremurăturilor. Pulsul este de 110 bătăi/minut; a crescut în greutate cu 2 kg şi expectoraţia a scăzut considerabil. Subiectiv bolnavul se simte bine şi a putut să-şi reia ocupaţia.

Din punct de vedere al simptomatologiei, în afara exoftalmiei foarte pronunţate la intrarea în clinică, remarcăm în special slăbirea marcată a bolnavului, dispariţia bulei lui Bichat, cu un facies lipodistrofic foarte caracteristic.

Cu acest prilej amintim că lipodistrofia sau boala lui Barraquer-Simmonds a fost observată chiar de Basedow asociate cu sindromul care-i poartă numele.

Acest fenomen se pare că ar fi datorit unei topiri a ţesutului muscular şi este asemănător cu acel observat de Uttersöm la animalele hipertiroidizate.

Din punct de vedere etiologic observăm că bolnavul nostru este un luetic şi un tabetic incipient.

Aceasta însă nu ar exclude o altă etiologie a sindromului său basedowian. În eventualitatea unei etiologii luetice ne-am putea întreba dacă această boală nu a realizat sindromul prin alterarea primitivă a centrilor nervoşi.

Credem că acest lucru nu este verosimil deoarece, în ansamblu, simptomatologia care dovedeşte alterarea centrilor nervoşi la bolnavul nostru este foarte restrînsă şi pe de altă parte, influenţa tratamentului iodo-arsenical a fost atît de netă şi de rapidă încît s-ar fi putut cu greu realiza în cazul unui sindrom cu o alteraţie nervoasă primitivă.

De altfel această legătură este încă foarte discutabilă chiar pentru sindromul basedowian.

Trebuie să remarcăm că tratamentul specific aplicat în cazul nostru este acelaşi cu al sindromului basedowian în general. Acţiunea tratamen-

tului a fost atît de rapidă, încît ne face să credem că nu a influențat numai secreția tiroidiană ci a îndepărtat și spina iritativă pe care o considerăm în acest caz ca fiind chiar o leziune inflamatorie specifică tiroidiană.

Cazurile de sindrom Basedow cu etiologie specifică nu sînt prea numeroase. Printre cazurile găsite în literatura medicală cităm pe cele descrise de Cohen, Chvostek, Delpy, Reinhold, Engel-Reimess, Abrahams, Penzold, Sainton, Schulmann, Pfeifen, Castex etc.

Sainton, Schulmann și Castex consideră că importanța etiologică a sifilisului în sindromul Basedow este foarte mare și din acest punct de vedere cazul, credem că merită să fie comunicat pentru a fixa atenția clinicienilor asupra acestei probleme.

În aceeași ordine de idei se constată că în cazul nostru este vorba de un bărbat. Or, sexul masculin este mai puțin predispus, din punct de vedere constituțional, la sindromul basedowian.

Astfel rolul sifilisului pare cu atît mai probabil.

Adăugăm de asemenea că la bolnavul nostru gușa nu era prea recentă și unele simptome ne puteau face să credem că hipertiroidia data de nouă ani.

Faptul că bolnavul prezintă și unele simptome tabetice confirmă ideile lui Lichard Stern privind rolul hipertiroidiei în apariția tabesului la sifilitici.

БАЗЕДОВ СИНДРОМ, ВЕРОЯТНО, СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается скучай больного 49 лет, у которого в течение 9 лет наблюдались признаки базедовой болезни: увеличение щитовидиой железы, большая потеря веса, дошедшая до настоящей липодистрофии, иучеглазие, тремор.

У этого больного одновременно с признаками гипертиреоза серологические реакции на сифилис были положительными, и опредерялся начинающийся табетический синдром.

Лечение противосифилитическими препаратами ипривело к быстрому и четкому улучшению в отиошеиии этого синдрома. Автор считает, что данный снндром является результатом первнчного измеиения щитовидиой железы, а не поражения нервных центров.

Проводится обзор литературы, касающейся связи между гипертиреозом и сифилисом.

SYNDROME DE BASEDOW À ÉTIOLOGIE TRÈS PROBABLEMENT SYPHILITIQUE

RÉSUMÉ

L'auteur décrit le cas d'un malade, âgé de 49 ans, qui présénte depuis neuf ans des symptômes basedowiens : augmentation du volume de la thyroïde, baisse pondérale accentuée, allant jusqu'à une réelle lipodystrophie, exophtalmie, tremblements.

Les signes d'hyperthyroïdisme coexistaient, chez ce malade, avec des réaction sérologiques positives pour la syphilis et avec un début de syndrome tabétique.

Le traitement spécifique a déterminé une rapide et nette amélioration du syndrome. L'auteur suppose que le syndrome a été provoqué primitivement par une altération thyroïdienne et pas par une lésion des centres nerveux.

On passe en revue la littérature ayant trait au rapport qui existe entre l'hyperthyroïdisme et la syphilis.

HIPERTIROIDIE INFANTILĂ ŞI FAMILIALĂ *

Am avut ocazia să observăm două fetiţe, surori, prezentînd fenomene de hipertiroidie. Aceste două observaţii ne-au determinat să le relatăm ţinînd seama, pe de o parte, de relativa lor raritate, iar pe de altă parte, de benignitatea lor.

Acest din urmă fapt concordă cu observaţiile unor autori în ceea ce priveşte hipertiroidia infantilă.

Sattler a remarcat că tremurătura, aproape constantă la adult, este mult mai rară la copii. In cazurile de sindrom Basedow infantil mortalitatea nu este după acest autor decît de 4,5%, faţă de 8—12% la adult.

Menţionăm în sfîrşit, că în jumătate din cazuri tumefacţia tiroidiană a fost semnul care a atras atenţia la începutul bolii.

Prezenţa în aceeaşi familie a doi copii cu hipertiroidie pledează pentru rolul unui factor constituţional (poate chiar ereditar) în etiologia hipertiroidei ca şi a sindromului Basedow în înţelesul restrîns al noţiunii.

De altfel, acest factor a fost invocat de Chwostek; de asemenea, Parhon şi Goldstein l-au admis.

Cazuri de sindroame Basedow sau de hipertiroidie ereditară au fost observate de mai mulţi autori începînd cu Oesterreicher în 1884.

In ceea ce priveşte cazurile noastre este vorba de două surori *T. M.* de 8 ani şi *G. M.* de 13 ani, care de doi ani au slăbit, au apetitul capricios, palpitaţii etc.

Nici o afecţiune parazitară sau infecţioasă nu poate explica aceste fenomene. In antecedentele personale nu găsim decît rujeolă. Diferitele tratamente administrate au rămas fără efect. Găsim la aceste două paciente o hipertiroidie evidentă: slăbire (*T. M.*, greutate 19 kg, înălţime 118,4 cm; *G. M.*, greutate 30 kr, înălţime 142,8 cm) hipertrofie uşoară, omogenă a glandei tiroide, luciu caracteristic al ochilor, hiperhidroză, extrasistole. Pofta de mîncare este diminuată. Toate fenomenele morbide pe care le-am descris sînt mai accentuate la bolnava *T. M.*

Pe baza simptomatologiei hipertiroidiene comune ne putem întreba dacă ele au moştenit o constituţie asemănătoare şi care din cei doi părinţi le-a transmis terenul.

---

* In colaborare cu Şt.-M. Milcu. Publicat în Bull. mém., Sect. endocr., 1935, nr. 1.

În tabelul alăturat, se găsesc caracterele comune sau apropiate care se observă la cele două surori bolnave. Comparația a fost limitată de inegalitatea vîrstei.

		G. M. (13 ani)	*T. M.* (8 ani)
	Constituție morfologică	astenică	Idem
Măsuri antropometrice	Înălțimea totală a capului	19,3	19,3
	Înălțimea auriculară a capului	11,4	11,3
	Înălțimea fiziognomică a feței	14,8	14,3
	Înălțimea morfologică a feței	9,9	10,3
	Lungimea nasului	5,0	4,9
	Indice cefalic	80,5	80,5
Cîteva caractere constituționale ale capului	Părul	blond închis, lins, fire subțiri	Idem
	Sprîncene	drepte, ușor arcuite	drepte
	Gene	lungi	Idem
	Ochi	lucitori, sclerotica albăstruie, iris verde cu granulații galben-portocalii, ușoară exoftalmie	»
	Pleoape	infiltrate	»
	Nas	drept ușor arcuit, vîrf rotunjit	»
	Gura	mică, contur arcuit, buza superioară cu tubercul mediu	»
	Mandibula	îngustă, bărbia mică	»
	Efelide	pe nas, regiuni paranazale și suborbitare	»
	Pielea feței	albă, ușor rozată	»
	Conformația generală a feței	ovală-alungită	»
Diverse	Numărul hematiilor	3 940 000	4 350 000
	Afecțiuni oculare	astigmatism miopic	conjuctivită foliculară

În concluzie, ele prezintă aproape toate caracterele comune, sau foarte apropiate și aceeași constituție.

Este de notat că tatăl lor este astenic şi hipertiroidian. Cele două fetiţe au moştenit de la el construcţia generală a corpului şi a feţei, unele detalii cum ar fi culoarea şi calitatea părului ; irisul este însă diferit.

Un fapt caracteristic este că tatăl are acelaşi grup sanguin (IV, AB) cu bolnava *T. M.* Se pare că este moştenitoarea mai fidelă a constituţiei tatălui prezentînd o hipertiroidie mai intensă şi mai precoce.

Considerăm că aceste cazuri îşi găsesc locul printre faptele pozitive care confirmă realitatea factorului familial în etiologia hipertiroidiei.

ДЕТСКИЙ И СЕМЕЙНЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Сообщается клиническое наблюдение двух сестер 8 и 13 лет, больных доброкачественным гипертиреозом. В анамнезе больных не было найдено никакого инфекционного или паразитарного этиологического фактора.

Особенностью этих наблюдеиий является то, что обе сестры были лептосомической конституции и обладали 15 общими морфологическими признаками. Отец больных лептосомической конституции, с признаками гипертиреоза. Одна из больных очень похожа на своего отца и в то же время у нее более выражены признаки гипертиреоза.

Эти наблюдеиия могут быть присоединеиы к более раиним наблюдениям, подтверждающим действительиое существование наследственного и конституционального фактора в развитии гипертиреоза.

HYPERTHYROÏDIE INFANTILE ET FAMILIALE

RÉSUMÉ

L'auteur présente l'observation clinique de deux sœurs, l'une âgée de 8 ans et l'autre de 13, présentant un hyperthyroïdisme bénin. On n'a trouvé aucun facteur étiologique infectieux ou parasitaire dans l'anamnèse des malades.

Dans ces observations, un élément particulier est l'appartenance des deux sœurs à la constitution leptosome et la présence de 15 caractères morphologiques communs. Le père des petites malades est un leptosome et un hyperthyroïdien. Il semblerait que, dans ces cas, il s'agit d'une transmission du terrain hyperthyroïdien paternel. L'une des malades accuse une ressemblance plus marquée avec son père et, en même temps, une hyperthyroïdie plus intense.

Ces observations peuvent être ajoutées à d'autres, antérieures, qui confirment la réalité du facteur héréditaire et constitutionnel, dans l'apparition de l'hyperthyroïdisme.

MIXEDEM CONGENITAL PRIN SARCINĂ GEMELARĂ *

Cazul pe care vi-l prezentăm are, după părerea noastră, un interes destul de mare din punct de vedere etiologic.

Este vorba de o fetiță de 7 ani suferind de mixedem congenital și provenind dintr-o sarcină gemelară.

Se constată cu ușurință o diferență considerabilă între cele două surori gemene.

Bolnava a fost prima născută (s-a aplicat forcepsul pentru ambii copii) ; sarcina a fost dusă la termen fără incidente. Cei doi părinți sînt aparent sănătoși. Reacția Bordet-Wassermann repetată de mai multe ori a fost constant negativă. Nu găsim nici un caz de sifilis în familie.

Diferența între dezvoltarea fizică și psihică a bolnavei noastre și sora sa normală, a fost remarcată la cîteva luni după naștere. Mama a observat la mica noastră bolnavă o constipație rebelă (scaun la 4—5 zile). somnolență, irascibilitate, mărirea dimensiunilor limbii și distensia abdominală. A început să meargă și să pronunțe primele cuvinte abea la 5 ani. La examen bolnava prezintă aspectul morfologic și psihic al unei mixedematoase. La 7 ani are înălțimea de 91 cm și greutatea de 14,500 kg, în timp ce înălțimea surorii sale este de 118,5 cm și greutatea de 21,500 kg. După tabelele lui Benedict și Talbot bolnava are dezvoltarea unui copil în vîrstă de 3 ani. Osificarea corpului este a aceleiași vîrste (3 ani).

Examenul biochimic al sîngelui arată următoarele valori : glicemia 0,80 g‰ ; calcemia 0,089 g‰ ; potasemia 0,174 g‰, colesterolul 3 g‰.

Nu se găsesc elemente patologice în urină.

Reacția B. W. este negativă.

Bolnava prezintă o hipertrofie bilaterală a amigdalelor. Comportamentul psihic obișnuit la astfel de bolnavi ; este incapabilă de atenție susținută, memoria este foarte slabă, nu știe să pronunțe decît unele cuvinte, capitalul mnesic este de asemenea foarte redus, este recalcitrantă, fricoasă etc. Suportă greu frigul.

---

* In colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr. 1936, nr. 5.

S-a administrat tiroidă care a dat foarte bune rezultate: talia a crescut în cîteva luni de la 91 la 101 cm; greutatea de la 14,500 a ajuns la 17,500 kg; constipația ca și starea psihică au fost ameliorate.

Faptul că bolnava s-a născut dintr-o sarcină gemelară pare singurul lucru ce s-ar putea incrimina din punct de vedere al etiologiei acestui mixedem.

In literatura medicală nu am găsit citat acest factor etiologic. Fără a putea prin aceasta să afirmăm că nu a fost niciodată observat, credem că observația merită să fie cunoscută.

ВРОЖДЕННАЯ МИКСЕДЕМА ПРИ ДВУХПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор описывает случай 7-летней девочки со всеми признаками, свойственными врожденной микседеме. Особый интерес этого наблюдения заключается в том, что ребенок родился в результате однояйцевой двухплодной беременности и что ее сестра, с которой они близнецы, совершенно здорова.

Авторы считают, что это единственный описанный в литературе случай врожденной микседемы при однояйцевой двухплодной беременности.

MYXŒDÈME CONGÉNITAL PAR GROSSESSE GÉMELLAIRE

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent l'observation d'une fillette de 7 ans accusant tous les signes caractéristiques du myxœdème congénital. L'intérêt particulier de cette observation réside dans le fait que la malade est issue d'une grossesse gémellaire et qu'elle a une sœur parfaitement normale. Le caractère univitellin de la grossesse doit être ajouté aux particularités de ce myxœdème congénital.

Les auteurs considèrent que c'est l'unique cas de myxœdème congénital, par grossesse gémellaire univitelline, rencontré dans la littérature.

DOUĂ CAZURI DE SINDROM BASEDOW APĂRUTE ÎN URMA CASTRAŢIEI OVARIENE *

SINDROM BASEDOW ÎN URMA UNEI OVARIECTOMII BILATERALE **

Sindromul de insuficienţă ovariană se apropie de cel al lui Basedow, astfel încît unii autori sînt de părere că cele mai multe dintre simptome ale primului sindrom sînt de origine tiroidiană.

În unele cazuri, anovaria este urmată de sindromul basedowian de tip clasic.

Perrim şi Blum au publicat două observaţii şi unul dintre noi a avut ocazia să observe, la rîndul său, trei cazuri.

Una dintre aceste bolnave revine recent pentru a se trata în Clinica endocrinologică şi observaţia ei ne-a părut interesantă de a fi prezentată.

E. B., în vîrstă de 47 de ani, ne consultă pentru: slăbire, hipertrofie tiroidiană, exoftalmie, tremurături şi palpitaţii.

Din antecedente reiese că este menstruată de la 13 ani, cu ciclul menstrual regulat (după spusele bolnavei). La 38 de ani a fost operată pentru fibrom uterin făcîndu-se o castraţie totală utero-ovariană. La un an şi jumătate după operaţie bolnava a început să slăbească, să aibă palpitaţii şi concomitent să observe creşterea de volum a tiroidei. Glanda tiroidă hipertrofiată, relativ omogen, (trei lobi) este dură. Consistenţa ei nu este uniformă, în unele locuri avînd impresia că există noduli calcificaţi. Circumferinţa gîtului este de 39,5 cm.

S-a stabilit, fără nici o dificultate, diagnosticul de boala lui Basedow. A urmat un tratament în mod neregulat şi s-a internat, în prezent, pentru control. Examinată de noi se constată tot complexul caracteristic sindromului basedowian: guşă parenchimatoasă, exoftalmie bilaterală moderată, tremurături fine ale extremităţilor, slăbire etc. M. B. + 60%; pulsul 145 bătăi pe minut. Înălţimea este de 153 cm şi greutatea de 48 kg.

---

* S-au grupat sub acest titlu două comunicări prezentate în acelaşi an cu aceiaşi colaboratori.

** În colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1936, nr. 5.

Semnul lui Chvostek este absent, calcemia este de 131 mg‰. Prezintă o amenoree prin castrare, absența pilozității pubiene și atrofia mamelelor. Șaua turcească este normală.

Examene biochimice: colesterol 1,68 g ‰, glicemie 1,19 g ‰, calcemie 131 mg ‰, potasemie 199 mg ‰.

Examenul hematologic: 4 600 000 globule roșii, 7000 leucocite. Formula leucocitară: polinucleare neutrofile 61%, bazofile 1%, mononucleare mari 4%, mijlocii 12%, mici 17%, celule Türk 5%.

Urina este normală. R.B.W. și Meinike negative.

Examenul clinic. Pulmonar: submatitate a vîrfului drept, cu sonoritate subclaviculară; expirație prelungită. Radioscopia pulmonară confirmă scleroza peribronșică.

Cardiac: tahicardie, galop presistolic, tensiunea 16,5—8,5. Ficatul măsoară 9 cm, nu este sensibil. Splina percutabilă patru laturi de deget.

Aparat digestiv: apetit exagerat, perioade de diaree.

Sistem nervos: astenie, furnicături în membre, valuri de căldură, nevralgii fugace în diferite regiuni ale corpului, tremurături ale extremităților. Reflexe osteotendinoase și pupilare normale. Ca stare psihică: vivacitate, juvenilitate, optimism

Observația acestei bolnave este importantă din mai multe puncte de vedere. Este vorba de o femeie care, la o vîrstă destul de tînără, a fost ovariectomizată. După această intervenție s-a dezvoltat la bolnava noastră un sindrom basedowian caracteristic.

Este dificil să acceptăm aici o simplă coincidență, cu atît mai mult cu cît simptomele obișnuite de anovarie (tahicardie, palpitații, valuri de căldură, transpirații, anxietate, insomnie etc.) sînt comune cu cele ce se observă în sindromul Basedow.

Acest caz confirmă, după părerea noastră, antagonismul tiro-ovarian, pe care unul din noi, cu Goldstein, l-a afirmat de multă vreme (1903) și pe care alți autori îl admit de asemenea.

Se poate discuta dacă acest antagonism interesează ambii hormoni ovarieni sau numai unul din ei. Acest antagonism există după Bernard numai pentru corpul galben, după Brătianu există însă și pentru foliculină.

Cazul pe care l-am prezentat poate fi considerat ca un sindrom biglandular hipertiroidian și anovarian.

Printre simptomele prezentate de bolnavă reținem metabolismul bazal ridicat, tahicardia și absența părului pubian.

Reținem de asemenea o hipercalcemie evidentă 131mg‰ o ușoară hiperglicemie 1,19 g‰ și o tendință la hiperpotasemie. Colesterolul este crescut. De asemenea semnalăm atrofia glandelor mamare. Unii autori nu sînt de acord asupra funcțiilor acestor organe după castrație la femeia adultă.

După noi această intervenție poate duce la atrofia glandei mamare care uneori poate fi mascată de acumularea țesutului adipos. Hipertiroidia inhibă dezvoltarea glandelor mamare. În cazul nostru se semnalează o sumare a acțiunii castrației cu a hipertiroidiei, ceea ce face atrofia mai pronunțată. Notăm hipertrofia splinei care apropie cazul nostru de forma acută a bolii Basedow, fără ca simptomul amintit să ne facă totuși s-o încadrăm în această formă clinică.

ASUPRA UNUI NOU CAZ DE SINDROM BASEDOW APĂRUT ÎN URMA CASTRAȚIEI OVARIENE*

În cele de mai sus am relatat observația unei basedowiene a cărei boală a apărut în urma castrației. Iată o altă observație ce poate fi apropiată de precedenta.

Bolnava *S. F.* ne consultă pentru un sindrom basedowian foarte caracteristic. Tatăl bolnavei este sănătos, mama ar fi murit de o afecțiune cardiacă. Un frate și două surori sînt sănătoase. Bolnava în copilărie ar fi avut un traumatism cranio-cerebral. Rujeolă la 12 ani. Prima menstruație la 16 ani. A avut o naștere dificilă pentru care a fost internată o lună în spital și un avort provocat urmat de tulburări menstruale (întîrzieri, durată variabilă a ciclului de 3—6 zile, oprire de 6 luni). A suferit de apendicită și a prezentat o colică hepatică pentru care s-a făcut apendicectomie (?) și colecistectomie (?). Vezicula ar fi conținut 11 calculi? Nu știu dacă s-a făcut și histerectomia?

Un an mai tîrziu a observat proeminența globilor oculari; au apărut palpitații. A devenit neliniștită, irascibilă și avea insomnie.

În 1935, în urma unei gripe toate aceste simptome s-au accentuat. A scăzut în greutate progresiv de la 55 la 42.500 kg. La examen găsim exoftalmie, tremurături, tahicardie pronunțată (140—170 de pulsații pe minut). Acuză palpitații, oboseală la cele mai mici eforturi, insomnie. Suportă mai bine frigul decît căldura. Înălțimea 149 cm. Transpiră mai ales la extremități. Cîteva efelide pe obraz, doi nevi mici pe ceafă, trei pe antebrațul drept, unul pe piept.

Bolnava se plînge că-i cade părul. Pe trunchi nu se observă peri. Perii axilari, sînt rari. Inainte de histerectomie erau mai abundenți.

Țesutul adipos și muscular este redus. Radiografia craniului arată o șa turcească normală, cu planșeul și apofizele clinoide subțiate. Sinusul sfenoidal este mărit și cu bride opace. Circumferința craniană este de 53 cm, indicele cefalic de 82,35, capacitatea craniană 1350 cmc. Bosa parietală dreaptă este mai accentuată decît cea stîngă. Înălțimea frunții este de 6,25 cm și lungimea ei de 14,5 cm.

Sprîncenele sînt mai rare în jumătatea externă. Exoftalmie bilaterală mai accentuată în partea dreaptă. Tremurături ale pleoapelor. Gene lungi și rare. Reflexul fotomotor diminuat, fără alte tulburări oculare. Nasul lung de 4,21 cm și larg de 3 cm. Gura mică, pe buza superioară păr fin. Limba mică cu tremurături fibrilare. Dinții cariați. Urechile mici, bărbia mică, înălțimea ei fiind de 2,75 cm. Gîtul este lung, distanța mastoido-manubrială de 19 cm. Circumferința gîtului este de 32,5 cm. Cei trei lobi tirodieni sînt măriți de volum.

Toracele este lung fără deformații. Mamelele sînt flaște. Abdomenul prezintă vergeturi și o cicatrice operatorie pe linia mediană.

120—170 de pulsații pe minut, tensiunea arterială 16/7,5 cm Hg. Tahipnee (23—25 pe minut).

Radiografia arată o accentuare a umbrei hilare și un vîrf ușor voalat.

Cantitatea de urină eliminată în 24 ore este de 1300 ml; densitatea 1012; cloruri 5,25, uree 20,17, acid uric 0,30, urme de albumină.

Indicanul ușor crescut. Calciuria = 0,071‰. În sediment rari cilindri granuloși, hematii și leucocite.

---

* In colaborare cu Șt.-M. Milcu și Ep. Tomorug. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1936, nr. 6.

Examenul hematologic: hematii 4 900 000, leucocite 16 200.

Examenul biochimic al sîngelui: glicemia = 1,14; calcemia = 0,104; potasemia = 0,179; colesterolemia = 1,830. M. b. = + 66,5%. R. B. W. şi Meinike = negative.

Reflexele tendinoase sînt normale. Nu prezintă tulburări de sensibilitate.

Psihic: este neliniştită, anxioasă şi irascibilă, plînge uşor şi doarme puţin.

Proba ingestiei de apă arată că din 500 ml pe care i-a ingerat la ora 8 dimineaţa a eliminat 399 ml în 4 ore. A fost tratată cu lipoizi ovarieni, cu diiodotirozină, cu injecţii de cacodilat de sodiu şi tablete de yohimbină.

Bolnava părăseşte clinica ameliorată. Creşte în greutate de la 42,500, la 47,250 kg.

Sindromul basedowian se dezvoltă după evidarea pelvină. O gripă a agravat, mai tîrziu, boala şi cu această ocazie amintim că Maranon a insistat asupra rolului gripei în etiologia bolii Basedow.

Aceleaşi probleme pe care le-am discutat relativ la precedenta noastră observaţie se pun natural şi în faţa acestui caz.

Nu vom reveni asupra lor. Amintim numai că tratamentul ovarian pare *a priori* indicat. Sub care formă trebuie administrat?

Lipoizii ovarieni ni se par cei mai indicaţi în tahicardie, tulburări vasomotorii şi nervoase etc. Foliculina se pare că nu aduce mari servicii din acest punct de vedere. Ea acţionează favorabil pentru a provoca apariţia menstrelor.

Poate fi foliculina de oarecare utilitate într-un caz în care aparatul genital este în întregime extirpat? Hormonul corpului galben ar putea avea oarecare utilitate într-un astfel de caz? Iată probleme demne de a fi studiate.

Amintim că antagonismul tiro-ovarian asupra căruia unul din noi, cu Goldstein, am insistat de mult, se observă după Bisceglie şi S. Brătianu pentru foliculină iar după W. Bernard şi pentru corpul galben.

ДВА СЛУЧАЯ БАЗЕДОВА СИНДРОМА В РЕЗУЛЬТАТЕ УДАЛЕНИЯ ЯИЧИИКОВ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Тиреоидные синдромы, развивающиеся после кастрации, представляют особый интерес для выяснения соотношений половых желез и щитовидной железы.

Речь идет о больной, которой в возрасте 38 лет была произведена двухсторонняя кастрация по поводу миомы матки. Через 18 месяцев после хирургического вмешательства развились первые признаки гипертиреоза: худоба, сердцебиение и гипертрофия щитовидной железы. При исследовании у больной наблюдаются характерные признаки базедовой болезни. Пульс 140 в минуту, основной обмен +60% ; умерен-

ная гипергликемия (1,19‰), гиперкальциемия (0,131‰) и атрофия молочных желез.

Возникновение базедовой болезни после кастрации не случайно. Оно объясняется антагонизмом между щитовидной железой и яичником, о котором К. И. Пархон упоминал еще в 1903 году.

Авторы считают, что наблюдающаяся значительная атрофия молочных желез вызывается суммированием эффектов кастрации и гипертиреоза

★

Случай, описанный в этой работе, дополняет другие наблюдения, доказывающие существование взаимосвязи щитовидной железы и яичников. Больная начала страдать тахикардией, тремором, бессонницей, усталостью вскоре после операции. Пучеглазие появилось позже, как и различные трофические расстройства кожи. Весь тиреотоксический комплекс установился после удаления матки и двухсторонней кастрации. Состояние больной улучшилось в результате лечения препаратами липоидов яичника.

Обсуждаются в общих чертах антагонизм между щитовидной железой и яичником.

DEUX CAS DE SYNDROME DE BASEDOW APPARUS PAR SUITE DE LA CASTRATION OVARIENNE

RÉSUMÉ

Les syndromes thyroïdiens qui apparaissent après la castration offrent un intérêt particulier pour l'élucidation de la corrélation entre les gonades et la thyroïde. L'observation que les auteurs présentent possède justement cette qualité.

Il s'agit d'une malade soumise à une castration bilatérale pour fibrome utérin, à l'âge de 38 ans. 18 mois après l'intervention, les premiers symptômes d'hyperthyroïdie apparaissent : baisse pondérale, palpitations et hypertrophie de la thyroïde. Au moment de l'examen, la malade accuse tous les signes caractéristiques de la maladie de Basedow. A retenir le pouls de 140 par minute, le métabolisme basal de +60%, l'hyperglycémie modérée (1,19‰), l'hypercalcémie (0,131‰) et l'atrophie des glandes mammaires.

L'apparition de la maladie de Basedow après la castration n'est pas un effet du hasard. Elle est due à l'antagonisme thyro-ovarien, que le Professeur Parhon a soutenu dès 1903.

L'auteur considère que l'atrophie și marquée des mamelles est due à la sommation des effets de la castration et de l'hyperthyroïdie.

★

L'évolution de cette malade que l'auteur a suivie vient s'ajouter aux observations qui démontrent la corrélation thyro-ovarienne. Peu de temps aprés l'opération, la malade a commencé à souffrir de tachycardie, tremblements, insomnie, fatigue. Ultérieurement l'exophtalmie et divers troubles trophiques de la peau sont notés. Tout le complexe thyréotoxique s'est installé après une hystérectomie avec castration bilatérale. L'état de la malade s'est amélioré après un traitement aux lipides ovariens.

On rappelle, dans ses grandes lignes, la validité de l'antagonisme thyréo-ovarien.



OFTALMOPLEGIE ÎN CADRUL UNUI SINDROM BASEDOW *

De multă vreme s-a semnalat coexistenţa paraliziilor oculare cu boala Basedow. Această asociaţie pare de altfel destul de rară. Cît despre patogenia sau fiziologia acestei asociaţii părerile autorilor care au publicat asemenea cazuri, cu rare excepţii, sînt destul de imprecise şi sumare.
Cu prilejul unui caz observat recent vom face o punere la punct a acestei probleme.

Este vorba de un bolnav, în vîrstă de 61 de ani şi care s-a prezentat la consultaţiile de endocrinologie pentru exoftalmie marcată, tahicardie, tremurături ale mîinilor şi jenă precordială.

Boala ar fi început spre sfîrşitul anului 1934 cînd bolnavul a observat că nu putea scrie corect din cauza unor tremurături ale mîinilor. Cu vremea tremurătura s-a generalizat şi bolnavul a observat apariţia exoftalmiei şi lăcrimare aproape continuă.

Din anamneză reiese că toţi membrii familiei sînt sănătoşi.

Bolnavul a suferit de malarie între 15 şi 16 ani şi a avut de asemenea, cu doi ani şi jumătate înainte, o zona zoster precordială care s-a vindecat complet. Neagă sifilisul. Fumează şi uzează de alcool, moderat.

Examenul somatic arată un bărbat cu constituţia atletică. Prezintă o tremurătură tipică a extremităţilor, exoftalmie bilaterală, mai marcată de partea stîngă. Conjunctivele sînt injectate. Pleoapele superioare edemaţiate, retractate. Pleoapa inferioară a ochiului stîng este tumefiată în 1/3 externă şi globul priveşte în jos şi în afară.

Semnele lui Graefe, Stelwag şi Moebius sînt prezente bilateral. Examenul mobilităţii oculare arată că ochiul stîng nu poate fi mişcat înăuntru şi în sus. Mişcările celuilalt ochi sînt posibile în toate direcţiile; la mişcările de lateralitate a globilor oculari se constată inconstant cîteva secuse nistagmice. Tiroida este mică. Bolnavul are o tahicardie permanentă de 110 bătăi pe minut.

Examene complimentare: puncţia lombară: reacţia Bordet-Wassermann negativă, 2 elemente pe mmc, Nonne-Apelt şi Pandy negative; metabolismul bazal + 31% în 1934 şi + 16% în 1935; tensiunea arterială $17^1/_2/9^1/_2$; fundul de ochi normal.

---

* În colaborare cu A. Kreindler şi M. Schächter. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr. Soc. roum. néurol., psychiatr., endocr., 1935, nr. 1, nr. 4.

Examenul oftalmologic arată la ochiul stîng, o paralizie a dreptului intern și a marelui oblic.

Examenul celorlalte organe nu arată nimic deosebit. Din punct de vedere al sistemului nervos remarcăm că reflexele osteotendinoase și cutanate sînt normale. Nu prezintă nici o tulburare cerebelo-vestibulară.

Bolnavul a urmat diferite tratamente cu iod și în ultimul timp a început să ia diiodotirozină fără să influențeze tulburările oculare. Starea generală însă s-a ameliorat puțin.

În concluzie, este vorba de un caz de boala Basedow cu tulburări paralitice ale musculaturii oculare. Ochiul stîng al bolnavului privește în jos și în afară însă nu poate privi înăuntru și în sus. Este vorba de o paralizie a dreptului intern și a marelui oblic ai ochiului stîng. Ochiul drept indemn și-a păstrat mobilitatea.

Cazuri de oftalmoplegie la basedowieni au fost observate și de alți autori. Sattler (în 1909) a putut aduna din literatura medicală 45 de observații. Dommering a citat de asemenea un caz.

În literatura de după război am găsit puține lucrări privind asociația bolii Basedow cu tulburări paralitice oculare. Semnalăm cazul relatat de G. Hener în care era vorba de boală lui Basedow asociată cu ptoză palpebrală bilaterală, oftalmoplegie externă completă, pareza fibrelor motorii ale celui de-al V-lea și al VII-lea nerv cranian. Bolnavul a murit prin paralizie respiratorie. Nu s-a făcut necropsia.

În cazul publicat de Rennie era vorba de boala lui Basedow asociată cu paralizia mușchilor drepți externi ai globului ocular, tulburare care s-a manifestat prin diplopie. Acest autor s-a mulțumit să afirme vindecarea parțială a cazului după 10 ani.

Observația lui J. Taylor se referă asupra unui caz de boala lui Basedow cu diplopie. Acest autor constată reducerea mișcărilor globilor oculari în unele cazuri de sindrom basedowian.

De Boer relatează istoricul unei femei suferind de boala lui Basedow care la zece ani după instalarea bolii a observat apariția unei dificultăți în deschiderea globilor oculari și apoi o ptoză palpebrală netă. Această bolnavă a fost operată extirpîndu-i-se lobul stîng tiroidian hipertrofiat. Această intervenție a ameliorat ptoza dar ameliorarea nu a durat decît patru ani, paraliza reapărînd — de data aceasta — definitiv.

P. A. Jaenisch relatează cazul unei basedowiene, care prezenta o diplopie cu limitarea mișcărilor oculare. Radioterapia a ameliorat în acest caz numai sindromul Basedow dar nu și tulburările oculare.

Studiul lui A. U. Wedd și H. Permer se referă asupra cazului unei femei care prezenta boala Basedow cu o ptoză bilaterală parțială dar egală. Reflexele oculare la lumină și acomodare erau prezente bilateral. Fundul de ochi era normal.

Din punct de vedere al interpretării patogenice acești autori menționează numai ipoteza naturii miastenice a tulburărilor paralitice oculare.

Autorii se bazează pe faptul că s-au găsit cazuri de boala lui Basedow asociată cu miastenia.

De altfel, F. H. Lahey a demonstrat că în unele sindroame basedowiene se poate pune în evidență existența unei miastenii interesînd în mod special unii mușchi, mai ales cvadricepsul femural.

În concluziile lor Wedd și Permer afirmă că oftalmoplegia în sindroamele basedowiene trebuie să fie considerată ca fiind o parte a complexului clinic și nu un simptom independent.

În cazul descris de Derwy Brown este vorba de un bolnav care la un an și patru luni după începutul bolii sale (sindromul Basedow) a observat apariția unei diplopii. La examenul amănunțit se constată o exoftalmie cu oftalmoplegie dreaptă externă.

La ochiul stîng exoftalmia era mai puțin pronunțată, mobilitatea oculară redusă și convergența abolită. În plus, bolnavul prezenta ptoză palpebrală bilaterală și pupilele normale. Acest bolnav a prezentat ulterior o atrofie musculară cuprinzînd pectoralii, deltoizii, bicepsul, tricepsul, mușchii mîinii etc. Autorul nu discută cazul său, mulțumindu-se numai cu descrierea lui.

Paraliziile oculare în cursul bolii Basedow pot fi atribuite fie unor leziuni ale nucleilor nervilor oculo-motori, fie unor leziuni ale mușchilor oculari înșăși. În favoarea primei teorii, centrale, pledează următoarele argumente: unii autori au susținut că boala Basedow este datorită unor leziuni a centrilor vegetativi bulbari sau infundibulo-tuberieni care țin sub dependența lor secreția tiroidiană. Simptomele oculare ale bolii Basedow, ca semnele lui Graefe și Moebius, ar putea fi explicate în această eventualitate, ca datorite unei propagări a procesului patologic la centrii oculomotori. În favoarea acestei concepții pledează faptele recent descrise, privind spasmele ridicătorilor pleoapelor prin leziuni ale camerei posterioare, simptom care se apropie, din punct de vedere clinic, de semnul lui Graefe.

Pe de altă parte, este cunoscută apariția paraliziei convergenței, în encefalita epidemică, deci semnul lui Moebius accentuat.

Dacă admitem această ipoteză centrală, paraliziile oculare par a fi datorite extensiei procesului patologic la alți nuclei ai nervilor oculomotori.

Acestei ipoteze centrale i se opune concepția originii periferice a paraliziilor oculare. Remarcăm faptul că Zondek a conceput posibilitatea unei origini periferice, musculare, a bolii Basedow, acest sindrom fiind urmarea metabolismului viciat al organelor asupra cărora acționează hormonul tiroidian.

Uneori s-a constatat asocierea semnelor de miastenie cu boala lui Graves (Remak, Meyerstein, Brissand și Bauer, Rennie etc.) și noi am insistat mai sus asupra lucrării lui Wedd și Permer care aceptă natura miastenică a tulburărilor paralitice oculare.

Lundgeon și Unghart (1926) au constatat existența unor limforagii în mușchii oculari ai basedowienilor. Se putea constata de asemenea prezența de limfocite și plasmocite perivasculare.

Aceste modificări microscopice amintesc de cele observate în musculatura miastenicilor.

În lipsa unui examen anatomo-patologic este imposibil să soluţionăm problema. Simptomatologia basedowiană redusă în cazul nostru, ne face să înclinăm mai de grabă pentru o origine centrală a paraliziilor deoarece alteraţiile musculare periferice presupun o intoxicaţie tiroidiană puternică *sau mai* exact o dezintegrare accentuată a proteinelor musculare, cum a fost observată de U h l e n h u t.

Cît despre alteraţiile descrise de L u n d g e o n şi U n g h a r t a muşchilor oculari în boala Basedow, frecvenţa lor, ca şi interpretarea lor rămîn probleme destul de obscure.

Trebuie să vedem o legătură între ele şi constituţia limfatică pe care evoluează adeseori sindromul basedowian ? Aceste alteraţii sînt dependente de modificări timice sau secundare hipertiroidiei ?

ОФТАЛМОПЛЕГИЯ ПРИ БАЗЕДОВОМ СИНДРОМЕ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается случай больного 61 года, у которого наблюдался базедов сиидром средней тяжести в сочетании с параличем мышц левого глаза — внутренией прямой мышцы и верхней косой мышцы. Неврологическое и висцеральиое исследование не выявило сдвигов. Реакция Вассермана в спииномозговой жидкости отрицательная; реакция Панди и Нонне-Аппельта также отрицательные. Артериальное давление 175/95 мм рт. ст.

Рассматриваются литературные данные, относящиеся к этому сочетанию болезней; особое внимание уделяется двум гипотезам, которые могут его объяснить: цеитральной и периферической.

Гипотеза центрального происхождения опирается на то, что базедова болезнь обусловлена альтеративными поражениями в мозговом стволе и что некоторые глазные симптомы базедовой болезнн (симптом Грефе, симптом Мебиуса) могут быть воспроизведены поражением нервной системы. В этом случае глазные параличи могут быть вызваны распространением болезиенного процесса на глазодвигательные ядра.

Вторая гипотеза основывается на концепции Цондека, согласно которой базедова болезнь имеет периферическое происхождение, на существовании при этом синдроме иекоторых признаков миастенин и изменений, иайденых Лундгоном и Унгартом в глазодвигательных мускулах.

OPHTALMOPLÉGIE DANS LE CADRE D'UN SYNDROME DE BASEDOW

RÉSUMÉ

On expose l'observation d'un malade âgé de 61 ans, présentant un syndrome basedowien de gravité moyenne, associé à des paralysies des muscles oculaires, du muscle droit interne et du grand oblique de l'œil

gauche. L'examen neurologique et viscéral n'a révélé nulles modifications. La réaction de Bordet-Wassermann du liquide céphalo-rachidien, négative, les réactions Pandy et Nonne-Appelt, négatives également. La tension artérielle à 175—95 mm Hg.

On discute les données de la littérature ayant trait à cette association morbide et on insiste sur les deux hypothèses qui peuvent l'expliquer : centrale et périphérique. L'hypothèse de l'origine centrale s'étaye du fait que la maladie de Basedow a été attribuée à des altérations du tronc cérébral et que certains symptômes oculaires de la maladie de Basedow (signe de Graefe—Moebius) peuvent être reproduits par des lésions du système nerveux. Dans ce cas, les paralysies oculaires seraient dues à l'extension du processus morbide aux noyaux oculo-moteurs.

La deuxième hypothèse s'appuye sur la conception de Zondek, d'origine périphérique de la maladie de Basedow, sur l'existence de signes myasthéniques dans ce syndrome et sur les modifications trouvées par Lundgon et Unghart dans les muscles oculaires des basedowiens.

INSUFICIENȚĂ TIROIDIANĂ CRONICĂ URMATĂ DE MEGACOLON ȘI AMELIORATĂ PRIN TRATAMENTUL TIROIDIAN *

În această observație este vorba de o bolnavă în vîrstă de 24 de ani care prezintă o atonie intestinală acută, bradicardie și lipotimii. Constipația se menține 8—10 zile și irigațiile făcute cu 35 l de apă pe zi sînt inoperante.

Primele fenomene au apărut în noembrie 1937 pe cînd bolnava se găsea la Viena. Imaginea radiologică prezenta, în acel moment, o enormă distensie a colonului descendent. S-a pus diagnosticul de megacolon și s-a administrat timp de 4 luni tratamentul uzual: dietă lactată, oleu de parafină, repaus, masaje etc. Toate eforturile au fost însă inutile, deoarece bolnava a slăbit de la 51 kg la 38 kg iar examenul radiologic arăta: sigmoidul destins pînă deasupra nivelului ombilicului cu caracterele de *sygmaelongatum,* colonul descendent aton, transversul ptozat în ghirlandă.

În fața insuccesului terapeuticii uzuale administrate și mai ales obișnuiți să privim patologia din punct de vedere endocrinologic, primul nostru gînd a fost îndreptat spre posibilitatea unei intervenții tiroidiene în această stare de atonie intestinală acută.

Se cunosc într-adevăr relațiile foarte strînse dintre hipotiroidie și încetinirea peristaltismului intestinal.

Péhu (1914) a semnalat un caz de megacolon la un bolnav cu aplazie tiroidiană și același sindrom a fost observat de către Cataneo (1912) la un mixedematos. Trebuie să remarcăm că bolnava noastră nu prezintă infiltrația caracteristică a tegumentelor și că inteligența ei este normală.

În schimb tegumentele sînt pale și aspre; secreția sudorală diminuată; părul cade; unghiile și-au pierdut luciul și consistența; vorbirea este lentă, iar articularea cuvintelor puțin clară. Tensiunea arterială maximă este scăzută la 10,5; frecvența pulsului 42 bătăi pe minut.

Antecedentele bolnavei pledează în sprijinul ipotezei hipotiroidiei cronice.

Bolnava a suferit la 14 ani o fractură spontană a humerusului și mai tîrziu o fractură a ischionului care a durat 10 luni pentru a se consolida.

---

* În colaborare cu Șt. M. Milcu și L. Copelman. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1938, nr. 6.

Se știe că Vermehren, Douillet, Jeandelize și Parhon au insistat asupra fragilității sistemului osos la mixedematoși.

A prezentat de asemnea la 20 de ani, o criză de colecistită și la examenul radiologic s-a constatat că vezicula este atonă și alungită pînă la nivelul celei de a doua porțiuni a duodenului.

Jacobi a descris de multă vreme atonia și distensia prin bilă a veziculei biliare la hipotiroidieni.

Aparatul limfatic și organele limfoide și hematopoietice sînt influențate de insuficiența tiroidiană. Se cunoaște frecvența vegetațiilor adenoide și hipertrofia amigdalelor în acest sindrom. Delacourt și Hertoghe susțin că apendicita evoluează pe un teren de insuficiență tiroidiană.

Bolnava noastră nu a fost scutită nici de neplăcerile apendicitei ce s-a manifestat chiar printr-o apendicită flegmonoasă.

Tulburările genitale care se observă în timpul hipotiroidiei merită să ne rețină atenția mai ales din pricina bunelor rezultate terapeutice. Este în afară de orice indoială faptul că dezvoltarea organelor genitale a femeii este subordonată unei funcții tiroidiene normale.

Bolnava noastră prezintă o stare de infantilism genital prin aplazia organelor genitale, lipsă de maturitate funcțională precum și absența apariției caracterelor sexuale secundare.

Prolanul se elimină într-o concentrație mai mică de 5 U.‰, iar dozarea foliculinei arăta o concentrație mai mică de 20 U.‰.

Toate aceste considerente de ordin clinic ne-au determinat să solicităm examenul metabolismului bazal.

Această explorare ne-a confirmat ipoteza insuficienței tiroidiene întrucît metabolismul bazal a fost de —24%. Tratamentul cu tiroidină a fost instituit timp de trei luni cu doza zilnică de 0,10 g.

În urma aplicării tratamentului atonia intestinală a dispărut, frecvența pulsului a crescut la 56 pe minut, tensiunea arterială s-a ridicat la 12,5, fluxul menstrual a devenit regulat, iar bolnava a crescut în greutate cu 6 kg.

În concluzie, este vorba de un caz de insuficiență tiroidiană cronică urmată de megacolon și ameliorată în timp de trei luni prin tratament cu tiroidă.

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАСШИРЕНИЕМ ТОЛСТОЙ КИШКИ И УЛУЧШЕНИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор описывает случай больной 24 лет, страдающей мегаколоном с заметными функциональными расстройствами.

У больной наблюдались клинически слабо выраженные признаки гипотиреоза при основном обмене —24%.

Основываясь на влиянии отсутствия секреции щитовидной железы на кишечную перистальтику, а также на описаниых в литературе случаях, автор применял в течение 3 месяцев лечение препаратами щитовидной железы, которое привело к заметному улучшению как пищеварительных расстройств, так и недостаточности щитовидной железы и полового инфантилизма.

INSUFFISANCE THYROÏDIENNE CHRONIQUE SUIVIE DE MÉGACÔLON, AMÉLIORÉE PAR TRAITEMENT THYROÏDIEN

RÉSUMÉ

L'auteur présente l'observation d'une malade de 24 ans souffrant de mégacôlon, accompagné de troubles fonctionnels marqués.

La malade présente des signes cliniques discrets d'hypothyroïdie et un métabolisme basal de 24%.

Prenant pour point de départ le fait que l'absence de sécrétion thyroïdienne influe sur le péristaltisme intestinal, ainsi que les cas cités dans la littérature, l'auteur a appliqué trois mois durant un traitement thyroïdien, qui a déterminé une amélioration marquée des troubles digestifs aussi bien que de l'insuffisance thyroïdienne et de l'infantilisme sexuel.

PATOLOGIA DE CORELAȚIE

ACȚIUNEA TIROIDEI ȘI A OVARULUI ÎN ASIMILAREA ȘI DEZASIMILAREA CALCIULUI *

Importanța problemei secrețiilor interne ne explică avîntul mare pe care studiul lor l-a luat în ultimul timp.

Din punct de vedere fiziologic acestor funcții atît de importante și puțin cunoscute li se datorește, în mare parte, evoluția normală a organismului, creșterea, menținerea echilibrului nutritiv etc.

Alterațiile lor se traduc în patologie prin afecțiuni din cele mai curioase ca *boala lui Addison, a lui Basedow, infantilismul, mixedemul, acromegalia, gigantismul, gerodermia genito-distrofică,* probabil și *rahitismul, osteomalacia, hemofilia, miopatia primitivă* etc.

Se pare că multe din fenomenele involuției senile sînt în legătură cu perturbări sau dezechilibrări în funcționarea glandelor cu secreție internă. Cercetările recente începînd cu acele ale lui Josué (1) tind să stabilească raporturi intime între arterioscleroză și hiperfuncția glandelor suprarenale.

Un cîmp vast și aproape neexplorat, cu tot numărul mare de cercetări făcute în această direcție, se întinde înaintea cercetătorilor. O serie de probleme, adeseori capitale, se pun fiziologilor și patologilor.

Neuropatologia nu poate rămîne străină în fața acestor probleme. O parte din simptomele bolii Addison, mixedemului, acromegaliei, bolii Basedow, deficitului ovarian traduc suferința sistemului nervos. Acest sistem are un rol însemnat în menținerea echilibrului nutritiv dar pînă în prezent acest rol este încă puțin precizat. Nu se știe totdeauna partea care revine influxului nervos și care compoziției anumite a mediului intern, ce se găsește sub dependența secrețiilor interne. Funcția glandelor endocrine poate fi modificată de sistemul nervos.

Leziunea congenitală a unora din glande, cum sînt suprarenalele, par a împiedica dezvoltarea centrilor nervoși. Ilberg a constatat aplazia suprarenalelor însoțită de agenezie cerebrală. În idioția mixedematoasă creierul prezintă aspectul gelatinos ca în timpul vieții embrionare (Bour-

* În colaborare cu Papinian. Publicat în Romînia medicală, 1904, nr. 11—12.

nevill e). Poate că studiul secreţiilor interne ne va fi de folos într-o zi pentru înţelegerea mecanismului dezvoltării celulei nervoase. Ceea ce am relatat despre sistemul nervos, se poate aplica şi celorlalte ţesuturi, în special celui osos. Dezvoltarea acestuia se face dificil cînd unele din secreţiile interne prezintă o deviaţie de la tipul normal, iar cînd dezvoltarea lui este terminată, echilibrul acestui ţesut nu se poate menţine în bună stare.

Problema secreţiilor interne pare a avea o însemnătate şi mai mare din punct de vedere general.

Înţelegerea mecanismului intim, prin care glandele endocrine influenţează nutriţia, va clarifica o problemă ce se află la însăşi baza biologiei. Este vorba de problema asimilaţiei.

La fiinţele unicelulare, unde funcţiile sînt nediferenţiate, protoplasma trebuie să facă faţă tuturor necesităţilor pentru a-şi continua existenţa în mediul ambiant.

Din contră, la organismele superioare funcţiile se specializează, se individualizează, şi în acest mod se pun mai bine în evidenţă, se clarifică (Claude Bernard).

Acest proces îl suferă, într-o anumită măsură, funcţia fundamentală a asimilaţiei. Anumite celule nu sînt în stare să-şi asimileze singure materiile nutritive din mediul intern, fără ca aceasta să sufere o modificare prealabilă prin intermediul unor substanţe produse de alte celule. Cunoaşterea acestor substanţe şi a modului în care ele lucrează asupra materiilor nutritive din mediul intern, a transformărilor pe care le imprimă acestora pentru a putea să facă parte din corpul unei celule, unei fibre etc. va lămuri, credem pînă la un punct, mecanismul asimilaţiei.

În lucrarea de faţă vom încerca să stabilim că tiroida are un rol important în asimilarea calciului, iar ovarul un rol asemănător în dezasimilarea acestui element.

Se ştie, în urma observaţiilor lui Reverdin, Kocher, Charcot etc., că atrofia, agenezia sau extirparea tiroidei aduce cu sine mixedemul. Se ştie de asemenea că în cazurile cînd leziunea tiroidei este congenitală, sau survine în copilărie, osificarea nu se poate face şi bolnavii rămîn infantili din punctul de vedere al sistemului osos, ca şi din acela al altor sisteme sau aparate. De asemenea, în mixedemul adulţilor se observă o stare de inferioritate însemnată a ţesuturilor bogate în calciu, spre exemplu a dinţilor. Distrofiile osoase nu sînt rare la cei cu hipotiroidism. Există o formă de reumatism asupra căreia sperăm să revenim într-o lucrare ulterioară, care ar putea merita numele de reumatism cronic distiroidian sau hipertiroidian. Un număr de cercetări printre care Terchevski, Ausset (2), Hertoghe (3), Browning şi Brooklyn (4) etc. admit existenţa unor relaţii intime între producerea rahitismului şi alteraţia funcţiilor tiroidiene.

Dar care este raţiunea intimă a apariţiei acestor tulburări din partea ţesutului osos în cazurile de alteraţii tiroidiene? Fără îndoială că aceasta trebuie căutată în modul în care tiroida influenează schimburile nutritive.

Un număr relativ însemnat de autori, printre care cităm pe Lustig (5), Magnus (6), (7), Scholz (8), Roos (9), Voit (10), Schiff,

Andersson și Bergmann (11), Stüve, Thiele și Nehring, Schöwdorf (12), Baldoni (13), Baldi (14), Schiodte (15) etc., au studiat acțiunea tiroidei asupra schimburilor nutritive, extirpînd glanda sau administrînd-o la animale sau la om, fie observînd cazurile clinice de mixedem sau de Basedow. Faptele importante ce decurg din aceste cercetări sînt următoarele: tiroida exercită o acțiune acceleratoare asupra nutriției; mărește oxidațiile, eliminarea ureei, a clorurilor și a acidului fosforic. Cînd organul este în deficit oxidațiile sînt diminuate, acidul fosforic, clorurile și ureea sînt eliminate în mai mică cantitate.

Aceste modificări ale nutriției nu sînt suficiente pentru a explica distrofia oaselor, a dinților și țesuturilor bogate în calciu. Retenția acidului fosforic în deficitul tiroidian ar lăsa să se presupună o retenție a fosfaților, deci nu s-ar putea constata de ce în mixedemul congenital osificarea este împiedicată, sau în mixedemul adulților organele ce conțin calciu în abundență, dinții în special, suferă alterații atît de însemnate.

Rațiunea acestor fenomene precum și a altora, le găsim într-o funcție aproape necunoscută a tiroidei, a cărei abolire sau perturbare este singura capabilă să ne explice tulburările de care ne ocupăm. Tiroida are un rol important în asimilarea calciului.

Într-o lucrare plină de interes și pe care unul din noi a rezumat-o într-o monografie anterioară, Moraczevski (16) (din Karlsbad) a studiat starea schimburilor nutritive într-un caz de acromegalie. Autorul a căutat, în plus, să constate modul cum diferite medicamente influențează metabolismul în această boală. Nu ne interesează aici decît rezultatul pe care l-a obținut cu preparatele tiroidiene pe care le-a administrat bolnavului timp de 6 zile. El a constatat pe lîngă exagerarea eliminării azotului, clorului și fosforului, o mărire a retenției calciului. Moraczevski n-a insistat prea mult asupra acestui fapt care pentru noi are o importanță deosebită căci el pune în evidență o funcție a tiroidei, necunoscută pînă acum. S-ar putea obiecta că studiul de care vorbim se bazează pe un singur caz și acela patologic. Obiecția aceasta ni se pare însă puțin fondată căci tiroida administrată în acest caz a influențat metabolismul azotului, clorului și fosforului. Trebuie deci să admitem că și modificările în metabolismul calciului nu sînt întîmplătoare. Pe de altă parte, se pare că în mixedem, pe lîngă o diminuare a eliminării azotului, fosforului și clorului, există o creștere a eliminării calciului. Această constare n-a fost făcută pînă acum decît în două cazuri descrise de Haushalter și Guérin (17), dar nu ne îndoim că cercetările ce se vor face în viitor vor arăta că este vorba de un fapt general.

Am studiat acțiunea tiroidei într-un caz de infantilism eredosifilitic foarte probabil hipotiroidian. Rezultatul ce l-am obținut concordă cu acelea ce reies din observațiile lui Moraczevski, Haushalter și Guérin.

Vom reda pe scurt observația bolnavei.

A. N., în vîrstă de 15 ani. Părinții trăiesc, tatăl a suferit de sifilis, pe care l-a transmis mamei și copiilor. Bolnava mai are cinci frați și surori, toți cu stigmate de sifilis ereditar. Un frate și o soră, cei mai mari, au cefalee nocturnă, dureri osteocope cu tot tratamentul specific pe care-l urmează regulat.

De la vîrsta de un an, după afirmaţiile mamei, bolnava avea nasul înfundat — coriza sifilitică. A fost tratată la spitalul de copii şi coriza a dispărut.

La vîrsta de 9—10 ani a avut accese de epilepsie jaksoniană, limitate la muşchii feţei, neînsoţite de pierderea cunoştinţei. A fost internată într-un serviciu de neurologie timp de trei luni şi a ieşit vindecată în urma tratamentului antisifilitic. De atunci a avut aproape continuu dureri de cap, mai ales noaptea. A avut dureri osteocope.

Starea prezentă. Bolnava foarte puţin dezvoltată, pare a nu avea mai mult de 10—12 ani. Inălţimea este de 1,26 m şi greutatea de 26 kg. Tiroida nu se poate palpa. Fruntea este mică, oblică de sus în jos şi dinapoi înainte; arcadele sprîncenoase sînt puţin proeminente, cu sprîncenele nedezvoltate în ceea ce priveşte numărul şi grosimea perilor. Genele sînt relativ bine dezvoltate. Pe corneea dreaptă se constată urmele unei keratite. Nasul turtit la bază, este lăţit mai jos (ca în sfilisul ereditar sau în hipotiroidism). Narinele lasă să se vadă mucoasa hipertrofiată mai ales în partea dreaptă. Buzele sînt bine dezvoltate, cea superioară este mai groasă. Şanţul nazo-genian foarte puţin dezvoltat; bărbia mică şi ascuţită. Unghiul format de ramura verticală cu cea orizontală a maxilarului inferior este foarte mare. Urechile relativ mari pentru figura ei. Nu prezintă exostose claviculare. Tibiile au aspectul normal.

Aparatul digestiv. Apetitul păstrat. Alteraţii dentare (mai ales ale incisivilor). Marginea dinţilor este semilunară. Amigdalele mari, fundul gîtului palid. Tranzit intestinal normal. Ficat, splină normale.

Aparatul respirator. Respiraţie dificilă pe nas şi gură. Ritm respirator: 28 respiraţii pe minut. Capătă foarte uşor coriză.

Şocul apexian, normal, în al 5-lea spaţiu intercostal stîng. Pulsul rar, 60 pulsaţii pe minut.

Aparatul genito-urinar. Mamelele nu sînt mai dezvoltate decît la un copil de 8—10 ani. Nu este menstruată. N-a prezentat nici un fenomen premergător acestei funcţii. Emisia urinară normală. Examenul cantitativ şi calitativ al urinei: cantitatea 900 ml în 24 h, aspectul tulbure şi mirosul normal. Reacţia acidă. Densitatea 1,022.

	‰	*în 24 de ore*
Materiile organice,	51,26	46,134
Uree	11,60	10,440
Acid fosforic	1,050	0,945
Clor total	5,68	5,112
Clorură de sodiu	9 36	8,334
Calciu	0,45	0,405

Glucoza, albumina şi indicanul sînt absente. Examenul microscopic arată prezenţa celulelor vezicale, leucocitelor, cristalelor de urat de sodiu şi numerose cristale de fosfaţi amoniaco-magnezieni.

Sistemul nervos. Inteligenţa dezvoltată, bolnava ne dă relaţii destul de amănunţite asupra ei şi a familiei. Nu prezintă tulburări de sensibilitate. Rleflexele osteotendinoase normale. Sensibilitatea specială nu este alterată; mirosul este diminuat.

Tulburări trofice. Dezvoltarea generală este deficitară. Părul capului este puţin dezvoltat şi foarte fin. Nu-i cade părul, dar nici nu i-a crescut de cînd era mică. N-are peri în regiunea pubiană sau axilară. Unghiile, mai ales acelea de la picioare, sînt neregulate.

Bolnava a urmat ani întregi tratament cu siropul Gibert, fără să observe modificări apreciabile.

In fața acestui caz și considerînd infantilismul manifest ce-l prezintă, am recurs la tratamentul cu tiroidă. Am administrat tiroida de vițel. Dozele au fost 1—1,50 g pe zi.

Tratamentul tiroidian îl începe la 12 decembrie. Pulsul 64 pe minut. Cîntărește 26 kg.

În 13 decembrie, pulsul este 60 de bătăi pe minut; 15 decembrie 62 pulsații; 19 decembrie 72 pulsații; 22 decembrie 68 pulsații; 26 decembrie puls 92 pe minut; 29 decembrie repaus; 30 decembrie 72 bătăi pe minut; cîntărește 27,4 kg; 31 decembrie și 1 ianuarie (1904) repaus; 2 ianuarie puls 88; talia 1,28 m; 3 ianuarie, repaus; 4 și 5 ianuarie puls 98 pe minut; 6 ianuarie puls 92 pe minut; 8 ianuarie puls 80 pe minut; talia 1,28 m; 9 ianuarie puls 78. Continuă regulat tratamentul; 11 ianuarie pulsul 102. Se începe a se da tiroida numai la două zile o dată.

12 ianuarie, urina 600 ml în 24 de ore, culoarea galbenă, aspect tulbure, depozit abundent, fără miros, reacție alcalină, densitate 1025.

	‰	*în 24 de ore*
Materii organice	58,25	34,950
Uree	26,10	15,660
Acid fosforic	1,30	0,78
Calciu	0,25	0,15

Albumina, glucoza și indicanul absente. Examenul microscopic arată prezența cristalelor de fosfați amoniaco-magnezieni, urați de sodiu și de amoniu.

14 ianuarie pulsul 114; 20 ianuarie cîntărește 27,650 kg, talia 1,285 m. Continuă regulat, la două zile, tratamentul. 26 ianuarie pulsul 76; 4 februarie puls 100 pe minut; 13 februarie pulsul 78 pe minut. Se reîncepe tratamentul zilnic. 18 februarie pulsul 90 pe minut; 20 februarie talia 1,298 m; cîntărește 27 kg.

Bolnava continuă tratamentul.

Din această observație reiese că avem de-a face cu un caz de infantilism eredosifilitic și probabil hipotiroidian. Semnalăm cu acest prilej numai acțiunea eficace a tratamentului tiroidian. În mai puțin de trei luni bolnava a crescut în înălțime aproape cu 4 cm, iar în greutate cu 1 kg.

Relativ la eliminarea calciului, care ne interesează mai mult în lucrarea de față, observăm că bolnava elimina 0,450 g‰, respectiv 0,405 g în 24 ore înainte de tratament. La o lună după începerea tratamentului, cantitatea a scăzut la 0,250 g ‰ și 0,150 în 24 ore. Există deci o scădere considerabilă a eliminării calciului sub influența tratamentului tiroidian și o creștere a ureei.

Imposibilitatea fixării calciului în organism datorită deficitului funcțional al tiroidei, demonstrează existența unei funcții necunoscute pînă în prezent a acestei glande. Tiroida înlesnind asimilarea acestui element, ne putem explica lipsa de osificare din mixedemul infantil și din mixedemul experimental al animalelor tinere, leziunile dinților din acest sindrom precum și alte fapte ce le vom cita mai jos.

Astfel, L a n z extirpînd tiroida unei găini tinere, a observat că acest animal nu a ouat decît o dată și atunci un ou a cărui coaje nu era mai groasă decît o coală de hîrtie.

Importantă însă este acțiunea eficace a tiroidei în consolidarea fracturilor care se explică perfect prin prisma faptelor cu al căror studiu ne ocupăm.

Hanau și Steinlein sînt autorii cari au întrebuințat pentru prima oară, cu succes, opoterapia tiroidiană în consolidarea fracturilor la animale tiroidectomizate. G. Gauthier care a consacrat numeroase studii problemei tiroidei, a aplicat acest tratament la om, în șase cazuri de fracturi (fără tendință de consolidare) cu rezultate foarte bune.

Quenu, Reclus, Ferria (18), Potherat, Tronchet (19), Pascal, Lambret, Kappeler, Chapellier etc. nu au avut rezultate asemănătoare.

Poirier a obținut numai într-un caz din două un rezultat pozitiv. Alți autori ca Stahel, Guinard, Richard, Gerard-Marchand, au avut de asemenea rezultate negative, dar cînd este vorba de a aprecia acțiunea unui medicament, trebuie să ținem seamă de doza, modul de preparare și originea medicamentului, terenul asupra căruia acționează etc. Făcînd bilanțul cazurilor pozitive și al celor negative, reiese că acțiunea tiroidei asupra consolidării fracturilor este neîndoielnică.

G. Gauthier (20), în 32 din 37 de cazuri, obține consolidarea fracturilor. Autorul consideră că însăși rezultatele negative, nu infirmă eficacitatea metodei, ci îi precizează indicațiile. Tiroida favorizează osteogeneza, de aceea tratamentul va rămîne fără efect cînd consolidarea este împiedicată printr-o cauză locală, ca interpunerea unui fascicul muscular între fragmentele osoase.

Bayon (21) a constatat, în experiențele făcute pe iepurii de casă, întîrzierea consolidării fracturilor cînd se extirpă glanda tiroidă. Această întîrziere se produce imediat după operație, înainte ca animalul să se fi cașectizat. Opoterapia tiroidiană în aceste cazuri grăbește consolidarea, fără a putea înlocui cu totul glanda extirpată. La animalele normale, cărora li s-a administrat tiroidă, fracturile se vindecă mai repede decît la acele netratate.

Carrière și Vanverts (22) au obținut, din contră, rezultate negative. Consolidarea s-a făcut mai repede la animalele martore decît la acelea tratate cu tiroidă.

Pizzolini a constatat, că extirpația tiroidei produce o întîrziere în consolidarea fracturilor numai după ce animalele au ajuns în stare de cașexie. Pentru acest autor, întîrzierea în consolidare se datorește cașexiei, nu absenței glandei. Nu trebuie uitat, că tocmai deficitul acestui organ este cauza defectului de nutriție ce produce cașexia. Cît pentru structura calusului, aceasta după consolidare era aceeași la animalele de experiență ca și la martori.

Rolul tiroidei în asimilarea calciului explică acțiunea neîndoielnică a acestei glande asupra: consolidării fracturilor, creșterii normale, formării cojii oului la păsări, precum și accelerării osificării și creșterii la mixedematoși și infantili prin opoterapia tiroidiană. Aceste fapte nu se puteau explica fără cunoașterea acestei funcții.

Această funcție a glandei tiroide ar putea să ne facă să înțelegem acțiunea ei terapeutică în hemofilie. Într-adevăr, calciul facilitează coagularea sîngelui și diminuă tendința la hemoragie. Se știe că unii fiziologi, printre care Green, Ringer și Sainsbury, Artgus și Pages, Pekelhaing, Lilienfeld, susțin că sărurile de calciu au un rol

foarte important în fenomenul coagulării. Lipsa de dezvoltare sau căderea părului la mixedematoși și hipotiroidieni s-ar putea explica de asemenea prin modificările metabolismului calcic, întrucît sărurile de calciu, în special carbonatul și fosfatul, intră în proporții însemnate în compoziția cenușii părului. Fără îndoială însă, că și alți factori, în special tulburări în elaborarea și eliminarea iodului și arsenicului, pot concura la același efect, după cum reiese din cercetările lui A. Gauthier (23).

О РОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА В АССИМИЛЯЦИИ И ДИССИМИЛЯЦИИ КАЛЬЦИЯ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор указывает на особо сильное влияние, оказываемое эндокриниыми железами на обмен вообще и солевой обмен в частности.

Приводится ряд доводов в пользу гипотезы, согласно которой щитовидная железа играет важиую роль в ассимиляции кальция, а яичник — в диссимиляции этого элемента.

При детской микседеме окостенение не происходит, зубные дистрофии часты. Автор считает, что при недостаточности щитовидной железы существует повышенное выведение кальция.

Описывается случай гипотиреоидного, на почве врожденного сифилиса, инфантилизма, в котором лечение препаратами щитовидиой железы привело к увеличению роста и потере веса. Содержание кальция в моче также снизилось.

Этот случай говорит в пользу теории, по которой секреция щитовидной железы необходима для поглощеиия кальция в организме.

Далее приводятся хорошие результаты срастания переломов, полученные при помощи гормонотерапии препаратами щитовидной железы как при гипотиреозе человека, так и у животных, подвергнутых удалению щитовидной железы.

Другие расстройства при недостаточности щитовидиой железы, как выпадение волос, также могут быть объяснены отсутствием ассимиляции кальция.

L'ACTION DE LA THYROÏDE ET DE L'OVAIRE SUR L'ASSIMILATION ET LA DÉSASSIMILATION DU CALCIUM

RÉSUMÉ

L'auteur montre l'influence extrêmement marquée que les glandes endocrines exercent sur le métabolisme en général et en particulier sur le métabolisme minéral.

On présente une série d'arguments en faveur de l'hypothèse que la thyroïde jouerait un rôle important dans l'assimilation du calcium et l'ovaire, un rôle similaire dans la désassimilation de ce même élément.

Dans le myxœdème infantile, l'ossification n'a pas lieu, les dystrophies dentaires sont également plus fréquentes. L'auteur estime que, dans l'insuffisance thyroïdienne, il y a élimination accrue du calcium.

On présente une observation d'infantilisme hérédo-syphilitique hypothyroïdien, dans lequel le traitement à la thyroïde a conduit à l'augmentation de la taille et à une baisse pondérale. Les chiffres de la calciurie ont également diminué.

Cette observation plaide en faveur de l'hypothèse que la sécrétion thyroïdienne est indispensable à la fixation du calcium dans l'organisme.

On cite ensuite les effets salutaires de l'opothérapie thyroïdienne dans la consolidation des fractures, tant dans l'hypothyroïdisme humain, que chez les animaux éthyroïdés.

D'autres troubles de l'insuffisance thyroïdienne, comme la chute des cheveux, pourraient également s'expliquer par le défaut d'assimilation du calcium.

BIBLIOGRAFIE

1. Josué, *Athérome cortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines,* Presse med., 1903, nr. 92.
2. Ausset, *Du traitement thyroïdien en pathologie infantile,* Gaz. hebd., 19 septembrie 1904.
3. Hertoghe, *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière,* 1899, nr. 4.
4. Browning a. Brookliyn, referat în Presse méd., 1903, nr. 12.
5. Lustig, *Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit,* Würtzburg, 1890.
6. L. Magnus, Berliner Klin. Wschr., 1895, nr. 30.
7. — Z. Klin. Med., 1896, XXXIII.
8. Scholz, Zbl. inn. Med., 1895, nr. 43.
9. Roos, Z. Physiol. Chemie, 1895—1896, vol. XXI.
10. F. Voit, Z. Biol., 1897, vol. 35.
11. Andersson și Bergmann, Scand. Arch. Physiol., 1893.
12. Schöwdorf, Pfluegers Archiv., 1897.
13. Baldoni, Ann. pharmacot. chim., mai 1890.
14. Baldi, Il Morgagni, aug. 1899
15. N. Schiodte, *Stofkiftet ved morbus Basedowi,* Copenhaga, 1899.
16. Moraczevski, *Stoffwechsel bei Akromegalie unter der Behandlung mit Sauerstoff, Phosphor* etc., Z. Klin. Med., 1901, vol. 43, Caiet. 3—4.
17. Haushalter et Guérin, *Troubles des échanges nutritifs dans le myxœdème infantile, évalués d'après les résultats de l'analyse urinaire,* Revue mensuelle des maladies de l'enfance, mai 1902.
18. Ferria, Gaz. med. (Torino), 1899, nr. 24.
19. Tronchet, Bull. Soc. méd. de la Rochelle, Soc. de Chirurgie, 22 noiembrie 1899.
20. G. Guathier, *Les médications thyroïdiennes,* Paris, 1902.
21. G. P. Bayon, *Erneute Versuche über den Einfluss des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfutterung auf die Heilung von Knochenbruchen. Verhandlungen der Phys. medizin Gesellschaft zu Wuerzburg,* referat în Neurol. Zbl., 1903, nr. 22.
22. Carrière et Vanverts, C.R. Soc. Biol., iun. 1900.
23. A. Gauthier, C.R. Acad. Sci., 1900, t. CXXXI, p. 361.

PATOGENIA ŞI TRATAMENTUL REUMATISMULUI CRONIC ARTICULAR*

Patogenia reumatismului cronic articular este încă destul de obscură. Ne propunem în această lucrare să arătăm rolul ce revine probabil modificărilor funcţiilor glandelor cu secreţie internă, mai ales ovarului şi tiroidei, în apariţia acestei boli precum şi eficacitatea remarcabilă pe care o prezintă uneori tratamentul cu tiroidă.

În mai 1895, la Reuniunea generală a medicilor elveţieni care s-a ţinut la Lausanne, Revillod a emis părerea că unele stări zise reumatismale intră în categoria distrofiilor glandulare. Vom expune observaţia unui caz, dintre cele mai interesante şi care justifică pe deplin, după părerea noastră, acest mod de a vedea.

★

Este vorba de un bărbat de 47 de ani, de profesie comerciant. Nu ne poate da nici o informaţie asupra tatălui; mama a murit în urma unui ictus apoplectic.

La 4 ani şi-a fracturat o gambă şi vindecarea s-a făcut foarte încet. Mai tîrziu a prezentat de mai multe ori accese de malarie.

La 21 de ani a suferit de blenoragie; s-a vindecat în 2 luni. Cu trei ani mai tîrziu, în 1879, au apărut dureri în articulaţia genunchiului, articulaţiile tibio-tarsiene şi în călcîie; violenţa acestor dureri era atît de mare în cît mersul devenea imposibil. Numai după patru luni de tratament a început să meargă deşi durerile şi înţepăturile în călcîie au mai persistat. După 6 ani (1885) durerile şi-au reluat intensitatea iniţială obligînd bolnavul să păstreze repausul la pat. A făcut mai multe tratamente printre care şi fumigaţii mercuriale. După două sau trei luni şi-a putut relua ocupaţiile dar durerile apăreau din cînd în cînd mai ales în călcîie. După 16 ani de la începutul bolii se produce o nouă exacerbare, bolnavul urmînd fără rezultat un tratament iodat şi băi sulfuroase. Au apărut cîteva placarde discrete de eczemă de două ori în acelaşi an. De fiecare dată a fost internat în spital pentru o perioadă de patru şi respectiv de cinci luni la Spitalul Pantelimon prezentînd dureri intense în articulaţii. Durerile au diminuat dar eczema a persistat.

* În colaborare cu I. Papinian. Publicat în Presse médicale, 1905, nr. 1.

Articulaţiile degetelor de la miini şi de la picioare, tibio-tarsiene precum şi radio-carpiene erau tumefiate. Articulaţiile genunchilor prezentau crepitaţii. Faţa şi o bună parte din pielea capului erau acoperite de eczemă. Urina avea o culoare galbenă palidă, cu densitatea 1005 şi albumină 2,50 g‰. Tratamentul cu iod şi ulterior cu nitrat de argint nu au avut nici un rezultat. S-a recurs atunci la bicarbonat de sodiu începînd cu 2 g pe zi şi crescînd în fiecare zi cu două g pînă la doza de 30—40 g pe zi. Apoi dozele au fost diminuate progresiv pînă la 2 g. S-au făcut băi cu carbonat de sodiu şi pansamente cu bicarbonat pentru eczemă. După fiecare lună de tratament urmat a făcut o pauză de 15—30 zile. Sub influenţa acestui tratament eczema dispare complet iar durerile diminuă.

În decembrie 1902, bolnavul, care nu mai luase bicarbonat de sodiu de cîteva luni este din nou cuprins de dureri violente. Se reia tratamentul cu bicarbonat de sodiu începînd cu doza zilnică de 5 g care este crescută progresiv pînă la 70 g în a 15-a zi. Apar simptome de intoleranţă gastrică, anorexie, dureri epigastrice, polidipsie şi poliurie marcată (6 l în 24 ore) ; densitatea urinii 1000—1002. Se suspendă tratamentul şi este înlocuit cu tonice.

În octombrie 1903 cantitatea de urină era 2500—3000 ml ; densitatea 1012—1014. Se face un examen amănunţit al bolnavului şi se constată următoarele :

La ochiul drept o ptoză parţială a pleoapei cu pupila miotică ; obrazul de partea respectivă este turtit. Există deci probabil o paralizie a simpaticului cervical. Inteligenţa şi sensibilitatea obiectivă sînt normale. Bolnavul are o senzaţie permanentă de frig. Faţa şi pielea capului, sînt acoperite de eczemă, urechile sînt roşii cu descuamări albicioase, în grosimea urechilor se simt induraţii : tofi sau depuneri de calciu.

Tegumentele sînt uscate, bolnavul declarînd că nu transpiră niciodată. Părul este rar şi aproape alb ; a început să încărunţească de aproximativ 20 de ani. Unghiile degetelor de la mîini şi de la picioare sînt striate, friabile, casante, albicioase, fără luciu ; cele ale policelui, mediusului stîng şi a primelor patru degete de la mîna dreaptă se decolează spontan.

Bolnavul prezintă dureri articulare mai ales cînd timpul este ploios şi umed. Cele mai multe din articulaţii, mai ales cele ale degetelor, prezintă deformaţii şi anchiloze foarte accentuate. Aparatul respirator este normal. Bătăile cordului sînt slabe. Nu se percep zgomote anormale. Pulsul 78 pe minut, este slab bătut, tensiunea se percepe cu greutate.

Vărsături aproape după fiecare masă, constipaţie ; ficatul depăşeşte rebordul falselor coaste, splina nu se percută, iar rinichii nu se palpează. Urina conţine albumină (7 g‰) ; oligurie. Examenul organelor genitale nu relevă nimic deosebit.

Unele simptome pe care le prezenta bolnavul, ca senzaţia permanentă de frig şi uscăciunea tegumentelor din pricina absenţei transpiraţiei, distrofia foarte accentuată a tegumentelor şi a anexelor, precum şi hipoazoturia ne fac să ne gîndim la posibilitatea existenţei unei insuficienţe tiroidiene în acest caz.

Pe de altă parte, rezultatele obţinute de unii autori ca Lancereaux şi Paulescu, Hertoghe şi Viala, prin opoterapia tiroidiană în reumatismul cronic, ne-au hotărît să începem la 29 octombrie acest tratament. Iniţial, am întrebuinţat glandă tiroidă de oaie, iar mai tîrziu din pricina lipsei acesteia am întrebuinţat tiroidă de viţel.

Durerile şi eczema au început să diminue pentru a dispărea în scurt timp complet. Tegumentele au început să devină umede, fenomen pe care bolnavul nu l-a mai

prezentat de mult timp. Pulsul a devenit mai frecvent ajungînd progresiv la 94—98 pe minut; unghiile au început să crească normal şi să-şi capete luciul.

Bolnavul a observat că mişcările în articulaţii au devenit mai libere şi la începutul lunii mai a început să meargă. Bolnavul a suferit o adevărată regenerare.

Cantitatea de urină depăşeşte încă mult normalul, procentul de albumină este mai mic, iar cantitatea celorlalte substanţe excretate este aproape normală.

În faţa acestor rezultate sîntem în drept să regretăm că nu s-a început mai devreme acest tratament, care ar fi împiedicat desigur producerea deformaţiilor şi a anchilozelor ireparabile pe care această boală prelungită le-a determinat în cursul anilor de suferinţă.

★

La acest bolnav dintre toate tratamentele întrebuinţate înaintea celui tiroidian numai bicarbonatul de sodiu a dat rezultate apreciabile făcînd să dispară eczema dar lăsînd să persiste durerile. Pentru aceasta au fost necesare doze masive care n-au fost bine suportate și par a fi provocat unele tulburări printre care și poliuria care mai persistă.

Senzaţia continuă de frig, lipsa transpiraţiei, remarcabila distrofie a tegumentelor și a fanerelor ne-au făcut să ne gîndim la o alterare a glandei tiroide însoțite de hipofuncție.

Se pot recunoaște într-adevăr printre aceste simptome tulburările care se întîlnesc constant în mixedem. Dermatozele ca eczema, psoriazisul, trebuie să ne facă să ne gîndim la o tulburare generală a nutriției de care alterarea anatomică sau funcțională nu este străină. Nu avem decît să ne amintim de bunele rezultate obținute în astfel de cazuri prin opoterapia tiroidiană.

Pe de altă parte, artropatiile sînt semnalate în mai multe cazuri publicate de hipotiroidie benignă cronică. Aceste considerații ne-au făcut să recurgem, în cazul nostru, la opoterapia tiroidiană. Am avut de la început impresia că am găsit tratamentul specific, singurul în stare de a vindeca bolnavul. Astfel, după rezultatele obținute credem că sîntem în măsură să aplicăm cazului nostru și celor analoge numele de reumatism cronic distiroidian sau hipotiroidian.

★

Vom aminti cu acest prilej că unii autori au întrebuințat cu succes tratamentul tiroidian în unele cazuri de reumatism cronic.

Astfel Lancereaux și Paulescu au observat cazuri care prezentau asemănări cu cel pe care l-am prezentat și în care tratamentul tiroidian a dat rezultate remarcabile.

Pentru acești autori, toate aceste tulburări sînt datorite unei alterări în funcția sistemului nervos, secreția tiroidiană servind la elaborarea unei substanțe necesare întreținerii stării normale a acestui sistem.

Hertoghe a observat, de asemenea, efecte remarcabile în afecțiuni, etichetate drept reumatismale, cu tratamentul tiroidian.

De asemenea, Claise a prezentat la Societatea națională a spitalelor din Paris observația unui caz de poliartrită deformantă în care tratamentul tiroidian a mărit considerabil schimburile nutritive.

Astfel ureea de la 9,6 s-a ridicat la 17 g, acidul uric de la 0,3 la 0,4 g, acidul fosforic de la 1,5 la 2,6 g și clorul de la 6,7 la 8 g. Din contra zahărul din urină care atingea cifra de 5,2 g s-a redus la „urme" iar albumina de la 0,12 g a scăzut la 0,05 g. Autorul a observat acest caz prea puțin timp pentru a ne pronunța asupra valorii tratamentului față de manifestările poliartritei. Vom reține din această observație scăderea albuminuriei sub influența tratamentului tiroidian. Regăsim aceeași constatare și în cazurile observate de Lancereaux, P. Marie și Crouzon ca și în cel pe care l-am comunicat în prezenta lucrare. Am mai observat un caz demn de a fi reținut din acest punct de vedere.

La un nefritic cu edeme, oligurie, scăderea densității urinare și albuminurie considerabilă tratamentul tiroidian a făcut să dispară toate aceste tulburări.

Edemele s-au resorbit, cantitatea de urină a crescut de la 300 la 1 500—1 700 ml în timp ce albuminuria de la 6 g, cît era înainte de tratament, a dispărut complet.

Aceste fapte tind să demonstreze patogenia de ordin distrofic a unor nefrite și arată, de asemenea, că albuminuria nu este întotdeauna o contraindicație, formală, a tratamentului cu tiroidă, părere pe care o împărtășește și Briquet. Dimpotrivă, acest simptom este în unele cazuri fericit influențat de tratament.

Este locul să reamintim aici cercetările lui Lange care a observat că femeile eclamptice și albuminurice se recrutează tocmai dintre acelea a căror glandă tiroidă nu se hipertrofiază în sarcină, cu alte cuvinte ar prezenta un grad oarecare de insuficiență tiroidiană.

Vom cita studiul pe care Viala l-a consacrat opoterapiei tiroidiene aplicată în afecțiunile reumatismale.

Acest autor a constatat printre efectele acestei medicații o accelerare a circulației sanguine, creșterea secrețiilor, o eliminare mai mare a produselor metabolismului azotat, scăderea în greutate în raport cu o activare a schimburilor, dispariția sau scăderea fenomenelor artropatice etc.

*

In concluzie, faptele pe care le-am citat ca și cazul pe care l-am comunicat mai sus, dovedesc că tulburările produse în funcția glandelor cu secreție internă trebuie să joace un rol mai important, decît se poate închipui, în patogenia reumatismului cronic.

Hipofuncția tiroidiană ar produce condiții deosebit de favorabile pentru apariția acestei boli. Această părere este împărtășită și de Viala.

Cu acest prilej este interesant să constatăm că insuficiența ovariană pare a acționa în același sens în unele cazuri.

Ord a presupus deja o legătură între afecțiunea care ne preocupă și alterarea funcțiilor glandelor sexuale.

In cazul observat de Claisse, poliartrita deformantă s-a dezvoltat o dată cu stabilirea menopauzei la 59 de ani. Intr-o observație a lui Renon și Heitz, la o femeie suferind de o formă de adipoză, pe care acești autori o încadrează în boala lui Dercum, apariția de tumori lipomatoase a încetat cu menopauza, în schimb de la această dată s-a dezvoltat o adevărată artrită deformantă.

Mai menționăm un caz pe care l-am observat recent: la o femeie care prezenta o menopauză precoce cu semne nete de insuficiență ovariană și hipertiroidie (senzație de căldură, transpirații exagerate, tahicardie și chiar un grad de ușoară exoftalmie), am constatat apariția tumefacțiilor dureroase ale articulațiilor care nu putea fi atribuită nici reumatismului poliarticular acut, nici unei artrite tuberculoase sau sifilitice, nici unei artrite infecțioase oarecare.

Am afirmat că ne pare curios să constatăm prezența, în astfel de cazuri, a reumatismului asociat cu insuficiența ovariană. Într-adevăr, după cum rezultă din faptele dovedite de Hertoghe și Gauthier și din cele relatate de unul din noi în mod amănunțit în cele două lucrări făcute în colaborare cu Goldstein există între ovar și glanda tiroidă relații antagoniste.

Cînd funcția glandei tiroide este scăzută sau abolită, aceea a ovarului este exagerată și invers. Or, am văzut că insuficiența tiroidiană creează și ea, cel puțin în unele cazuri, condiții favorabile apariției reumatismului cronic deformant.

Este dificil în stadiul actual al științei să explicăm aceste fapte. Ne putem gîndi că în unele cazuri încetarea funcției ovariene a dus la o exagerare urmată de o diminuare excesivă a funcției tiroidiene ca în experiențele de hipertiroidizare ale lui Ballet și Enriquez.

De asemenea, putem considera că alterările uneia sau alteia din aceste funcții produc o perturbare în asimilarea calciului. După cum am stabilit, bazați pe unele fapte constatate de Senator și Koraczewski și pe cercetări personale, tiroida intervine în asimilarea acestui element în timp ce ovarul, antagonist al acestei glande, favorizează dezasimilarea.

În sfîrșit, dacă prin majoritatea acțiunilor lor asupra schimburilor, aceste două glande au o acțiune antagonistă, se pare că, din cercetările noastre, precum și din cele pe care unul din noi le-a făcut cu Goldstein, ele au o acțiune sinergică asupra formării și eliminării ureei.

Cantitatea ureei eliminată prin urină este scăzută în insuficiența tiroidiană ca și în cea ovariană. Tratamentul opoterapic cu preparatele dintr-una sau din cealaltă glandă măresc însă considerabil eliminarea. Poate această scădere a cantității de uree eliminată este o condiție favorabilă pentru dezvoltarea reumatismului cronic.

ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕВМАТИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор описывает случай больного, страдавшего в течение многих лет болями и опуханием суставов, приведшими к развитию анкилозов. Одновременно у него наблюдались и большие бляшки экземы. Все способы лечения, за исключением двууглекислого натрия в очень больших дозах, который действовал на экзему, оставались без результата.

Постоянное ощущение холода, отсутствие выделения пота, дистрофия кожных покровов и их придатков позволили предположить наличие гипотиреоза. Результаты лечения препаратами щитовидной железы оказались исключительно благоприятными: боли и опухлость суставов исчезли, кожные покровы стали влажными, ногти приобрели нормальный вид. Больной смог ходить.

Автор приводит ряд даиных из литературы, доказывающих важиую роль эидокринных желез в патогенезе хронического ревматического полиартрита. Гипофункция щитовидиой железы, по-видимому, способствует развитию этого заболевания, так же, впрочем, как и гипофункция яичника.

PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT DU RHUMATISME CHRONIQUE ARTICULAIRE

RÉSUMÉ

L'auteur expose l'observation d'un malade souffrant, depuis plusieurs années, de douleurs et de tuméfactions articulaires qui ont conduit à l'installation d'ankyloses. Il présente aussi des placards étendus d'eczéma. Tous les traitements, excepté le bicarbonate de soude, qui — à très fortes doses — n'a influencé que l'eczéma, se sont avérés inefficaces.

La sensation permanente de froid, l'absence de transpiration, la dystrophie des téguments et de leurs annexes ont fourni les arguments en faveur de l'hypothèse d'hypothyroïdisme. Les résultats du traitement à la thyroïde ont été particulièrement satisfaisants : les douleurs et les fluxions articulaires ont disparu, les ongles ont repris leur aspect normal, la marche est devenue possible.

L'auteur cite une série de faits de la littérature, qui démontrent le rôle important des glandes endocrines dans la pathogénie du rhumatisme articulaire chronique. L'hypofonction thyroïdienne, tout comme l'hypofonction ovarienne d'ailleurs, favoriserait l'installation de cette maladie.

DESPRE INFLUENȚA TIROIDEI ASUPRA TUBERCULOZEI ȘI A TUBERCULOZEI ASUPRA TIROIDEI *

Cînd se studiază o boală infecțioasă, nu este suficient să se ia în considerație diferitele atribute ale microbului ci trebuie cunoscută, cît mai bine posibil, starea organismului adică terenul. Boala este rezultanta conflictului între germene și teren. Acesta din urmă nu este decît expresia diferitelor condiții biologice sau fizico-chimice ale organismului, condiții care depind de integritatea mai mult sau mai puțin deplină a diverselor organe, mai cu seamă a celor care influențează mai mult metabolismul general. Este vorba de glandele cu secreție internă.

În această notă, vom studia influența tiroidei asupra evoluției tuberculozei pulmonare, spunînd cîteva cuvinte și despre acțiunea tuberculozei asupra tiroidei, cu atît mai mult cu cît această acțiune nu pare să fie străină de evoluția ulterioară a tuberculozei.

Majoritatea autorilor care au avut ocazia să se ocupe de această problemă, sînt de acord că tiroida are o acțiune defavorabilă asupra evoluției tuberculozei. Lépin scria în 1896 că tuberculoza pare să contraindice tratamentul tiroidian, tuberculoșii resimțind acțiunea lui într-un mod îngrozitor.

Viala, în teza lui (Bordeaux 1899), citează două cazuri de reumatism cronic coexistînd cu tuberculoza în care tratamentul tiroidian a fost greu suportat, deși în unul din cazuri a ameliorat totuși reumatismul. El este de părere că tuberculoza și stările cașectice în general constituie o contraindicație pentru tratamentul tiroidian.

Lévi și Rothschild admit că pe terenul hipotiroidiei bacilul tuberculos se dezvoltă greu. El se atenuează, poate — să ni se ierte neologismul (prin comparație cu bacilii tuberculoși omogeni atenuați) *se omogenizează.* Multe tuberculoze locale s-ar explica astfel. După acești autori, la cei predispuși la meningită tuberculoasă se găsește dezvoltarea excesivă a genelor, care este un indiciu de hipertiroidie.

---

* În colaborare cu C. Urechia. Comunicare prezentată la Societatea științelor medicale din București, în ședința din 15 decembrie 1908.

Persoanele tuberculoase și artritice au poate o tuberculoză atenuată, pentru că boala evoluează pe un teren de hipotiroidie. Oricum, tuberculoza lor benignă cronică poate să le accentueze hipotiroidia.

Am observat și noi două cazuri care ne-au făcut să credem, ca și autorii precedenți, că hipertiroidizarea organismului creează un teren favorabil pentru tuberculoză. Primul caz, este al unui bolnav cu reumatism cronic, la care tratamentul opoterapic a determinat o ameliorare aproape echivalentă cu o vindecare și a cărui observație clinică a fost publicată de unul din noi cu Papinian[1]).

În cursul celui de-al doilea an de tratament cu tiroidă bolnavul a făcut o pleurezie hemoragică bilaterală, precum și o tuberculoză pulmonară acută. Deși tratamentul tiroidian a fost suprimat de la începutul afecțiunii pleuro-pulmonare, totuși bolnavul a decedat. La autopsie, am găsit în plămînul stîng trei tuberculi vechi cretificați precum și o cantitate enormă de tuberculi recenți diseminați în ambii plămîni. Am rămas cu impresia că acest bolnav avusese altădată o tuberculoză incipientă, vindecată cel puțin în aparență; prin modificarea terenului, probabil și sub influența tratamentului cu tiroidă, tuberculoza s-a redeșteptat și a evoluat în mod acut.

Am observat de asemenea o femeie, suferind de rahitism din copilărie, și care a fost supusă, un timp foarte scurt de altfel (cîteva săptămîni) la tratamentul tiroidian (în același mod ca și bolnavul despre care am vorbit mai sus).

Această bolnavă a slăbit însă mai mult decît ar fi trebuit dat fiind doza luată, și timpul cît tratamentul tiroidian a fost prescris (bolnava era o obeză). Cu toate că tratamentul a fost suprimat, bolnava a murit, după cîteva luni, cu leziuni tuberculoase la vîrful ambilor plămîni, și cu o peritonită purulentă de natură nedeterminată.

În acest caz este posibil ca tratamentul tiroidian să nu fi fost străin de evoluția tuberculozei și ne punem întrebarea dacă hipertiroidizarea organismului nu trezește tuberculoza latentă și dacă nu creează, în general, un teren favorabil evoluției tuberculozei, sau invers, dacă hipotiroidia nu constituie un factor care se opune — după cum cred Lévi și Rothschild — evoluției tuberculozei. Din acest punct de vedere trebuie să spunem că am văzut o femeie cretină prezentînd un lupus tuberculos, deci o tuberculoză cu evoluție lentă, și poate că hipotiroidia, de care această femeie suferea, nu a fost străină de localizarea și evoluția lentă a tuberculozei.

Acțiunea agravantă a iodului asupra tuberculozei pledează în sensul ideilor expuse mai sus, căci cercetările lui S. Aeschbacher[2]) au demonstrat, pe de o parte, că administrarea terapeutică a iodului și a compușilor lui, mai ales iodura de potasiu, produc o creștere a iodului conținut în corpul tiroid, iar pe de altă parte, Oswald este de părere că acțiunea tiroidei este datorită mai cu seamă iodoglobulinei.

Să arătăm pe scurt, influența tuberculozei asupra tiroidei. Vom cita aici mai ales cercetările lui Roger și Garnier care au demonstrat că

[1]) Presse méd., 1905, nr. 1.

[2]) Mitteilungen aus den Grenzgebiete der Med. und. Chir., 1905, nr. 3.

tuberculoza produce mai întîi o exagerare a activității tiroidiene, ceea ce ar putea explica unele simptome de la începutul tuberculozei, ca de pildă tahicardia. Mai tîrziu se produce o scleroză a tiroidei (după Torri). Am observat de curînd un tînăr de 21 de ani care prezenta o tuberculoză pulmonară și a cărui tiroidă era sclerozată. Sînt de asemenea de citat cercetările lui Labbé, Vitry și Giraud care au constatat că acele cazuri care prezintă o creștere considerabilă de iod în tiroidă sînt tocmai cazurile în care tuberculoza a evoluat rapid, în timp ce în cazurile cu evoluție extrem de lentă a tuberculozei tiroida era de mult lezată prin acțiunea toxinelor bacilului Koch.

S-ar putea crede că în cazurile acestor autori tuberculoza a evoluat rapid, tocmai la bolnavii la care tiroida în momentul infecției tuberculoase era în plină activitate. Ea a evoluat, dimpotrivă, lent în cazurile în care glanda era deja în hipofuncție căci în momentul respectiv, nu se poate dovedi că scăderea iodului în aceste cazuri, se datorește numai acțiunii toxinelor bacilului Koch.

Aceleași considerații se pot aplica constatărilor lui Vitry și Giraud care au demonstrat că, în general, scleroza era cu atît mai accentuată cu cît conținutul de iod era mai mic.

Acestea sînt faptele de ordin clinic, anatomo-patologic și chimic care ne permit, să formulăm cu multă probabilitate, următoarele două concluzii :

1. Hipertiroidia creează un teren favorabil pentru evoluția rapidă a tuberculozei.

2. Hipotiroidia determină o evoluție lentă a acestei boli.

Ca un corolar al ultimei concluzii, ar reieși că la tuberculoșii cu evoluție rapidă, trebuie încercat să se frîneze activitatea tiroidei, prin radioterapia regiunii respective, prin serul antitiroidian al lui Moebius, prin laptele sau sîngele animalelor etiroidate etc.

Ar fi cazul să se studieze problema pe tărîmul experimental și anume :

a) acțiunea tuberculinei sau a tuberculozei asupra tiroidei ;

b) evoluția clinică a tuberculozei la animalele etiroidate și modificările ce le determină în organele acestor animale ;

c) evoluția clinică a tuberculozei, precum și modificările pe care le determină în organele animalelor hipertiroidizate.

О ВЛИЯНИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТУБЕРКУЛЕЗ И ТУБЕРКУЛЕЗА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Сопоставляя литературные данные с опытом, основанным на 2 собственных наблюдениях, автор приходит к выводу, что гипертиреоз создает почву для быстрого течения туберкулеза.

Приводятся вкратце истории болезни упомянутых больных, у которых лечение препаратами щитовидной железы вызвало развитие тяжелой формы туберкулезного процесса легких.

С другой стороны, гипотиреоз ослабляет действие туберкулезной инфекции, придавая ей более спокойное течение.

INFLUENCE DE LA THYROÏDE SUR LA TUBERCULOSE ET DE LA TUBERCULOSE SUR LA THYROÏDE

RÉSUMÉ

L'auteur confronte les données de la littérature avec l'expérience de deux observations personnelles et arrive à la conclusion que l'hyperthyroïdie crée un terrain favorable à l'évolution rapide de la tuberculose.

Il donne un bref exposé des observations mentionnées, chez lesquelles le traitement thyroïdien a déclenché une tuberculose pulmonaire à évolution grave.

Par ailleurs, l'hypothyroïdie atténue les effets de l'infection tuberculeuse et détermine une évolution plus torpide.

CONTRIBUŢII LA STUDIUL TRATAMENTULUI PRURITULUI CUTANAT CRONIC CU CÎTEVA CONSIDERAŢII ASUPRA PATOGENIEI PRURITULUI *

Pruritul constituie o tulburare adesea greu de tratat și a cărui patogenie este înconjurată de incertitudini.

Pronosticul său este destul de sever și în toate formele sale pruritul este de o mare tenacitate (2).

Necunoscîndu-i patogenia, tratamentul rămîne adesea ineficace și aceasta este însăși cauza pentru care pronosticul rămîne, după cum am văzut, destul de sever.

Avînd ocazia să observăm un caz de prurit intens care dura de mai multe luni, am încercat un tratament pe care îl mai întrebuințase Savill (10) și asupra importanței căruia Netter a atras din nou atenția.

După cum va reieși din observația care urmează, acest tratament a dat un rezultat foarte satisfăcător.

Deosebit se pare că am avea de-a face cu un tratament care se deosebește de cele întrebuințate de obicei și care răspunde unei indicații patogenice de căpetenie.

Iată ce motive ne-au determinat să publicăm cazul studiat.

Este vorba de o femeie în vîrstă de 50 de ani, ale cărei antecedente nu prezintă nimic interesant de semnalat. Pînă acum nu a suferit de nici o dermatoză. Nu este diabetică şi nici albuminurică.

În luna aprilie, în urma unei mari neplăceri, bolnava a prezentat o erupţie de urticarie generalizată pe toată suprafaţa corpului.

Erupţia nu a ţinut decît 24 de ore. După cîteva zile bolnava începu să aibă o uşoară senzaţie de căldură şi prurit, mai cu seamă pe partea antero-externă a membrelor inferioare.

Mai tîrziu aceleaşi tulburări cuprind trunchiul şi, mai în urmă braţele şi antebraţele, predominind pe faţa antero-externă a gambelor şi pe regiunea externă a membrelor superioare.

---

* În colaborare cu D. Pănescu. Publicat în Jurnal de neurologie. (Bruxelles), 1908.

Pe lîngă prurit și senzația de căldură, bolnava simțea în același timp ușoare furnicări pe toată suprafața trupului.

Fenomenele s-au agravat culminînd în timpul căldurilor mari.

În timpul din urmă, tulburările au devenit un adevărat chin pentru această bolnavă, care nu se mai putea îmbrăca cu haine ceva mai groase, căci furnicările și pruritul deveneau atît de intense încît era nevoită să se scarpine pînă la sînge.

Examinîndu-i tegumentele, se constată pe fața anterioară a coapselor și pe gambe și pe regiunea externă a antebrațului, pe spate și pe regiunile laterale ale trunchiului, leziuni de grataj, cruste. Pe aceste regiuni epiderma prezintă un aspect lichenoid.

Nu se constată leziuni epidermice, de altă natură; pruritul bolnavei este, de altfel, tot atît de intens în timpul zilei cît și în timpul nopții.

La 31 august, i se instituie un tratament cu clorură de calciu *per os*.

La 1 septembrie pruritul este mai puțin intens.

La 2 septembrie. Senzația de căldură și funicăturile au dispărut aproape complet. Pruritul a scăzut, persistînd totuși cu destulă intensitate pe spate.

3 spetembrie. Pruritul nu mai persistă decît pe fețele antero-externe ale gambelor și pe regiunea externă a antebrațelor, unde tot se mai observă un aspect lichenoid al tegumentelor. Pe tot restul corpului, pruritul precum și modificările cutanate au dispărut complet.

4 septembrie. Bolnava nu mai prezintă de loc prurit. Ea a luat regulat porțiunea de clorură de calciu de la 31 august.

5 septembrie. Se suprimă clorura de calciu, Starea bolnavei se menține fără prurit și fără furnicări.

6, 7 și 8 septembrie. Vindecarea se menține. Bolnava părăsește spitalul.

Nu am mai revăzut-o de atunci, dar putem crede că vindecarea s-a menținut, căci altfel bolnava ar mai fi venit probabil să o mai îngrijim.

În rezumat, este vorba de o bolnavă de 50 de ani, care în urma unei mari neplăceri, a avut un acces de urticarie dispărută repede, pentru a fi înlocuită după cîteva zile printr-un prurit foarte accentuat și foarte persistent, întrucît atunci cînd bolnava ni s-a prezentat pruritul dura de peste patru luni.

Acest prurit a cedat după cîteva zile de tratament prin clorură de calciu.

Această observație este interesantă din mai multe puncte de vedere: mai întîi, începutul urticariei arată strînsa legătură ce unește unele tulburări subiective ale sensibilității, ca pruritul, cu unele manifestări vasomotorii sau trofice, ca urticaria.

Se știe de altfel, că pruritul face parte integrantă din simptomatologia urticariei. Se poate bănui că o aceeași tulburare fundamentală se găsește la baza pruritului și a urticariei.

Dar este greu de înțeles pentru ce, în unele cazuri, erupția nu se arată decît foarte rar sau numai o dată, ca în cazul nostru, sau chiar de loc, ca în multe cazuri de prurit.

Iată un punct care ar trebui adîncit, dar asupra căruia nu vom insista deocamdată.

Un alt doilea punct, mai interesant încă, este rezultatul foarte satisfăcător obținut în acest caz, prin administrarea clorurii de calciu.

S a v i l l este primul care a stabilit rolul sărurilor de calciu în tratamentul pruritului. N e t t e r a atras din nou atenția asupra acestei terapeutici.

Faptul are și o importanță patogenică. În adevăr, s-ar putea crede că pruritul poate avea drept cauză directă o scădere a calciului conținut în țesutul cutanat în vecinătatea filetelor nervoase.

Sub acest raport, N e t t e r alătură bunele rezultate obținute în tratamentul pruritului prin săruri de calciu, de unele experiențe ale lui Loeb asupra rolului ionilor în hiperestezia pielii.

Acest autor a arătat că dacă se afundă în apă o labă de broască normală, animalul o lasă nemișcată. Nu se întîmplă același lucru dacă în prealabil s-a pus această labă de broască în contact cu o soluție diluată de oxalat sau de citrat de sodiu.

În timp ce, pentru moment sau fără a o fi udat broasca nu pare să sufere, este de ajuns să fie afundată în apă ca să o vedem făcînd mișcări extrem de violente pentru a-și trage piciorul, cu semne de suferință tot atît de intense ca și cînd ar fi fost afundată într-o soluție foarte acidă.

Efectul este nul în apă cu zahăr, sau într-o soluție concentrată de uree. Sărurile au scos din piele agenții moderatori care opresc hiperestezia.

Relațiile urticariei cu pruritul sînt și ele de natură să stabilească importanța tulburărilor metabolismului calcic în patogenia pruritului, căci urticaria însăși este în raport, după părerea lui N e t t e r, cu o ruptură în echilibrul normal al ionilor metalici.

Apariția pruritului și urticariei sub influența ingestiei de acid citric sau oxalic de către persoanele predispuse este de natură să sprijine teza unei legături între scăderea calciului în țesuturi și tulburările mai sus citate, căci acizii fixează acest element.

În același fel se explică pruritul icterului, în care acizii biliari circulă în sînge. Pruritul diabetului poate de asemenea să se explice printr-un mecanism analog, căci, după părerea lui Moraczewski (6), glicozuria este însoțită de o exagerată eliminare de calciu.

Admițînd această explicație, trebuie atunci cînd este vorba de prurit „esențial", să se controleze cu grijă starea organelor regulatoare ale metabolismului calciului. Cunoștințele noastre asupra acestui punct sînt restrînse. Ni se pare totuși că printre aceste organe, tiroida și ovarul au un rol foarte însemnat.

Să fie vorba, în cazul nostru, de o alterare sau de o perturbare funcțională a unuia sau a celuilalt din aceste organe? Este cu putință.

Glanda tiroidă acționează ca un factor fixator de calciu, în timp ce ovarul, glandă antagonistă, acționează ca un factor decalcificant (8).

În ipoteza formulată mai sus, a unei tulburări în metabolismul calciului, am putea admite că este vorba de un deficit tiroidian sau de o hiperfuncție ovariană.

Această din urmă ipoteză trebuie exclusă însă din cazul nostru căci este vorba de o femeie la menopauză.

De altfel, trebuie să semnalăm posibilitatea unui prurit de origine hipoovariană. S-ar părea că există o neconcordanță între ceea ce am spus

mai sus despre rolul decalcificant al ovarului și ipoteza că ar interveni o tulburare în minus a metabolismului calcic în patogenia pruritului.

Astfel B r o c q (1) a tratat prin opoterapie ovariană un caz de prurit care s-a vindecat în două zile, deși era vechi de zece ani, din momentul unei duble ovariectomii.

Faptul menționat pare greu de explicat pe temeiul ipotezei precedente. S-ar putea totuși crede, că în acest caz, exista o tulburare în plus în metabolismul calciului.

N e t t e r considera tetania ca o consecință, cel puțin în unele cazuri, a unei insuficiențe a calciului la nivelul centrilor nervoși. Totuși S t o e l t z n e r (11) a putut să atribuie tetania copiilor, unei intoxicări prin calciu.

După cum observă N e t t e r, aceste rezultate nu sînt de neîmpăcat, deoarece L o e b și colaboratori au arătat că *acțiunea moderatoare a calciului nu apare decît pentru o concentrație determinată. Dacă se trece de limita optimă, el are o acțiune opusă, înregistrîndu-se un fenomen de inversare.*

În orice caz este interesant de semnalat faptul că, în cazul lui Brocq, pruritul a dispărut datorită unui agent opoterapic care influențează metabolismul calciului.

Tratamentul cu tiroidă, organ a cărui funcție în utilizarea și asimilarea calciului ne pare astăzi bine stabilită, a dat în șase din șapte cazuri de prurit la icterici (studiate de G i l b e r t și H e r s c h e r (3)) fie o dispariție completă, fie o ameliorare foarte accentuată a acestui simptom. Acești autori au constatat că tiroida exercită în aceste cazuri, dar numai *in vivo*, o acțiune de anihilare sau de modificare manifestată prin scăderea sau dispariția reacției lui Hay din urinile acelor bolnavi, reacție considerată ca fiind caracteristică prezenței sărurilor biliare.

Dimpotrivă, reacția lui Gmelin nu a fost influențată.

Se pare deci că tiroida acționează în pruritul ictericilor modificînd sărurile biliare „direct sau indirect".

Dar mecanismul intim al acestei modificări ne rămîne încă necunoscut și credem că este bine să nu uităm că tiroida influențează utilizarea calciului, ceea ce ar putea foarte bine să explice și acțiunea ei asupra pruritului.

Ar fi interesant să se încerce același tratament în cazuri de prurit neicteric.

Nu vrem să stăruim mai mult asupra cazului nostru și asupra acestor considerații.

Dar ni se pare că învățătura care se poate trage poate fi rezumată în modul următor. Clorura de calciu este un medicament de o mare valoare în tratarea pruritului zis „esențial" [1]).

---

[1]) În cazul nostru nu ni se pare potrivit să întrebuințăm denumirea de prurit senil. Pe de altă parte, știm prea bine că termenul „esențial" slujește mai mult să acopere ignoranța noastră despre cauzele și mecanismul unei tulburări morbide, decît să ne informeze despre natura ei.

După ce această lucrare a fost trimisă la redacție au apărut mai multe comunicări în legătură cu problema care ne interesează. Astfel unul dintre noi în colaborare cu C. I. U r e c h i a (9) a obținut rezultate bune prin clorura de calciu într-o altă afec-

Se poate crede că aceste cazuri de prurit au drept cauză o tulburare a metabolismului calciului. În consecință trebuie să ne îndreptăm atenția asupra stării organelor care-l influențează ca tiroida, ovarul etc.

О ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КОЖНОГО ЗУДА И ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Приводится вкратце наблюдение случая женщины 50 лет, у которой вследствие сильной эмоциональной травмы появилась преходящая крапивница, после которой остался резкий зуд, вначале локализованный на нижних конечностях, а затем генерализованный. Кожа имела лишайчатый вид со следами расчесов. Выздоровление наступило вскоре в результате лечения хлористым кальцием. Автор считает, что при так называемом идиопатическом зуде речь идет о нарушении обмена кальция. Обсуждается вопрос влияния, оказываемого эндокринными железами, главным образом щитовидной железой, и яичником на обмен кальция.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU PRURIT CUTANÉ CHRONIQUE ; QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA PATHOGÉNIE DU PRURIT

RÉSUMÉ

On résume l'observation d'une femme âgée de 50 ans qui, par suite d'une émotion violente, a fait une éruption urticarienne fugace, après laquelle seul un prurit intense persiste, localisé au début aux membres inférieurs, puis, généralisé. La malade présente des traces de grattage et

---

țiune pruriginoasă, eczema; Netter aducea acestei constatări sprijinul, autorității sale binemeritate publicînd rezultatul propriilor sale observații.

La rîndul lor, L. Lévi și H. Rothschild (4) au comunicat trei cazuri de eczemă în care tratamentul tiroidian a dat rezultate foarte satisfăcătoare. Intr-unul din aceste cazuri eczema dura de 12 ani. De asemenea, numiții autori citează rezultatul obținut de unul dintre noi împreună cu I. Papinian, cu același tratament într-un caz de eczemă foarte întinsă precum și un caz observat de Jeandelize în care o eczemă seboreică la un mixedematos, s-a ameliorat în timpul unui tratament de scurtă durată. Ca și noi, L. Lévi și H. Rothschild apropie efectele glandei tiroide de ale clorurii de calciu.

Ei comunică de asemenea că au obținut bune rezultate cu tratamentul tiroidian într-un caz de urticarie cronică și menționează părerea lui Revitch care consideră tratamentul tiroidian ca fiind terapia patogenică a unui mare număr de cazuri de urticarie cronică.

Tot în urticarie Wright, Netter, Parhon și Urechia, precum și Lévi și Rothschild au obținut rezultate bune cu clorura de calciu.

Trebuie să menționăm încă două cazuri de eczemă vindecate prin tratament cu tiroidă (Marbé (5)).

un aspect lichénoïde des téguments. La guérison a été rapide, par suite du traitement au chlorure de calcium. L'auteur estime que le prurit dit «essentiel» représente un trouble du métabolisme du calcium. Il discute la question de l'influence des glandes endocrines, de la thyroïde et de l'ovaire surtout, sur ce métabolisme.

BIBLIOGRAFIE

1. Brocq, *Prurit chez une ovariotomisée,* J. Méd. Chir. pratiq., 1902, p. 186.
2. Gaucher et Barbé, *Prurit cutané* în *Traité de Médecine,* t. III, Brouardel, Gilbert et Girode, Paris, p. 774.
3. Gilbert et Herscher, *Influence de la médication thyroïdienne sur le prurit des ictériques,* C.R. Soc. Biol., 26 iulie 1902.
4. Leopold Lévi et H. Rothschild, *Eczéma et dermatoses prurigineuses. Chlorure de calcium. Corps thyroïde.* C. R. Soc. Biol., 30 noiembrie 1907.
5. Marbé S., *Principiul hiperovarismului menstrual și valoarea sa biologică,* teză, București, 1907.
6. Moraczewski, *Stoffwechsel bei Akromegalie,* Z. klin. Med., 1901, nr. 43.
7. Netter, *Importance biologique du calcium. Notions récentes, leurs applications thérapeutiques,* C. R. Soc. Biol., 16 martie 1907, p. 24.
8. Parhon C. I. și Papinian I., *Notă relativă la acțiunea corpului tiroid și a ovarului în asimilarea și dezasimilarea calciului,* Romînia medicală, 1904, nr. 1—12.
9. Parhon C. I. et Urechia C. I., *Note sur l'emploi du chlorure de calcium dans le traitement de l'eczéma,* C. R. Soc. Biol., 16 noiembrie 1907.
10. Savill, *On the patology of itching and its treatment by large doses of calcium chloride with illustrative cases,* Lancet, 1 aug. 1906.
11. Stoeltzner, *Die kindertetanie (Spasmophilie) als Calcium-vergiftung,* Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1906.

ROLUL GLANDEI TIROIDE ÎN PATOGENIA ŞI TRATAMENTUL ECZEMEI *

Etiopatogenia eczemei este una din problemele obscure ale dermatologiei. Este sigur însă că terenul joacă un rol esenţial în apariţia eczemei şi asupra acestui punct toţi autorii sînt de acord. Acest teren este de cele mai multe ori artritic aşa după cum a arătat Bouchard.

Metabolismul este influenţat de glandele endocrine.

Din toate organele pe care le cunoaştem nici unul nu are un rol atît de mare ca tiroida în ceea ce priveşte accelerarea nutriţiei. Găsim maximul de încetinire a nutriţiei în sindromul de insuficienţă completă a acestei glande, în mixedemul tipic. Între aceasta şi normal există o întreagă gamă de stări constituţionale, printre care poate intra şi aceea pe care o numim artritism.

Se pune problema raportului dintre insuficienţă tiroidiană şi terenul necesar evoluţiei eczemei.

Relaţia dintre artritism şi hipotiroidism nu este o simplă ipoteză. Afirmarea acestei legături se întemeiază pe fapte importante ce n-au scăpat observaţiei celor ce s-au ocupat cu legăturile dintre nutriţie şi diferitele stări funcţionale ale glandelor cu secreţie internă.

Lancereaux şi Paulesco (1) sînt primii care au constatat analogia dintre mixedem şi artritism.

Legătura hipotiroidismului cu artritismul se impune fie prin coexistenţa la acelaşi bolnav sau într-o familie a diferitelor manifestări ale hipotiroidiei şi ale artritismului ca: migrena, astmul, litiaza biliară, obezitatea, unele forme de diabet, fie prin modul în care manifestările artritice sînt influenţate de opoterapia tiroidiană.

G. Gauthier (2) care a consacrat o monografie remarcabilă problemei opoterapiei tiroidiene afirmă că obezitatea şi diabetul fac parte din bolile provocate prin încetinirea nutriţiei.

Rezultă din cele de mai sus că toate stările legate de încetinirea nutriţiei pot fi legate de hipotiroidism şi se găsesc prin consecinţă în situaţia de a fi favorabil influenţate de medicaţia tiroidiană.

---

* În colaborare cu C. Urechia. Publicat în Bull. Soc. sci. méd. (Bucureşti). 1908, nr. 2.

Pentru Lévi și Rotschild (3) relațiile glandei tiroide cu neuroartritismul țin de o instabilitate a funcției tiroidiene cu un fond de hipotiroidie cu paroxisme reacționale de hiperfuncție.

În sfîrșit unul din noi, cu Goldstein, a insistat asupra legăturilor hipotiroidismului cu artritismul întemeindu-se pe aceleași fapte ca și autorii citați mai sus.

În ceea ce privește eczema există un număr de fapte de ordin experimental clinic și terapeutic care stabilesc posibilitatea relațiilor dintre această boală și tulburările tiroidei. Eczema ar fi legată mai ales de insuficiența mai mult sau mai puțin pronunțată a acestei glande.

Astfel Jeandelize (4) a observat eczema la două pisici tiroidectomizate și la o cretină, iar Celeneff (citat după (3)) la o basedoviană. Unul din noi, cu Papinian (5), a publicat un caz de reumatism cronic cu semne de insuficiență tiroidiană : senzația continuă de frig, piele uscată prin lipsă completă de transpirație, hipoazoturie. În același timp bolnavul avea o eczemă foarte intensă care a dispărut complet, ca și durerile articulare, sub influența tratamentului tiroidian.

Relațiile dintre eczemă și tulburările glandei tiroide și mai ales cu insuficiența acestei glande s-au impus atenției noastre mai ales în ultima vreme și pe o nouă cale.

Mai mulți autori, și în special Wright (6), Paramoare (7), Savill (8), Netter (9), au semnalat rezultatele bune obținute prin sărurile de calciu în unele dermatoze pruriginoase însoțite sau nu de un element exudativ.

Este vorba de pruritul zis esențial și de urticarie. Aceste două afecțiuni sînt influențate probabil, cel puțin în unele cazuri de tratamentul tiroidian (Hertoghe (10), Gilbert și Herscher, Lévi și Rotschild (11), Revitch (12)). Această asemănare de acțiune merită să fie reținută.

Noi am încercat acest tratament într-un caz, cu un rezultat foarte satisfăcător (13).

Netter a citat un mare număr de cazuri de eczemă tratate de dînsul cu clorură de calciu cu rezultate satisfăcătoare (14).

Constatarea accidentală făcută de Moraczewski (15) cu prilejul studiului schimburilor nutritive într-un caz de acromegalie, l-a făcut pe unul din noi să remarce retenția de calciu sub influența opoterapiei tiroidiene și în 1901 să susțină, inițial în memoriul său pentru docență (16) iar ulterior într-o lucrare în colaborare cu Papinian (17), că tiroida are un rol foarte important în asimilarea calciului.

Faptul a fost de atunci confirmat pe deplin de Silvestri și Tossatti (18); mai tîrziu Lévi și Rotschild au explicat constipația mixedematoșilor prin același fenomen.

Cauza asemănării de acțiune dintre glanda tiroidă și sărurile de calciu ne pare clară. Tiroida acționează în tratamentul pruritului, urticariei și eczemei prin intermediul sărurilor de calciu. Unei tulburări în funcția de reglare a metabolismului calciului se datoresc, cel puțin în unele cazuri, afecțiunii ca : pruritul, urticaria și eczema.

În comunicarea noastră la Societatea de biologie am atras atenția asupra acestei posibilități. Lévi și Rotschild, în comunicarea lor ulterioară, au insistat de asemenea asupra identității de acțiune a opoterapiei tiroidiene și clorurii de calciu în afecțiunile pruriginoase.

Acești autori au comunicat cazuri de eczemă tratate cu succes prin opoterapia tiroidiană. Primul caz era o fată de 17 ani cu semne de hipotiroidism ca : oboseală continuă, senzație de frig, cefalee, apatie, indolență, ușoară obezitate. Bolnava avea și o eczemă cronică. La vîrsta de cinci ani a apărut o eczemă la membrele inferioare care a persistat aproximativ opt ani. De trei ani prezintă o eczemă în palma mîinii drepte, pe degete și la nivelul articulației radio-carpiene. Regiunea afectată era roșie, pruriginoasă iar placardul se găsea pe o zonă de infiltrație profundă. Consultase mai mulți specialiști fără nici un rezultat ; toate aceste tulburări atît de rebele înainte vreme s-au amendat sub influența tratamentului tiroidian.

O altă bolnavă, de 54 de ani, care prezenta simptome de tiroidism și o eczemă datînd de trei luni, s-a ameliorat mult după șapte capsule de tiroidină.

Acești autori au obținut un rezultat bun într-un al treilea caz de eczemă care dura de opt ani la o femeie de 37 de ani.

Au văzut apărînd la prima bolnavă o nouă erupție de eczemă în timpul unei stări de hipertiroidism terapeutic. Acest fapt i-a făcut să admită că eczema nu este legată de hipotiroidism ci de o reacție de hipertiroidism pe un teren hipotiroidian.

Pentru acești autori eczema nu este legată de mixedemul tipic.

Vom vedea mai departe ce trebuie să reținem din această explicație.

Marbé (19) citează în teza sa două cazuri de eczemă tratate cu glandă tiroidă.

Cele două cazuri erau destul de rebele, mai ales primul. În acest caz după patru zile de tiroterapie veziculele de pe coapse s-au uscat și pruritul a dispărut complet. Un placard care se găsea pe cap a dispărut complet ceea ce nu se mai întîmplase de zece ani. Această bolnavă avea pe deasupra și accese de migrenă caracteristice. Această migrenă apărînd la o bolnavă de talie mică și obeză ne-am gîndit la o tară hipotiroidiană.

În al doilea caz, la o bolnavă de 26 de ani erupția a cedat în cîteva zile în urma tratamentului cu tiroidă.

În sfîrșit, în ultima vreme, am tratat cu tiroidă un bolnav de 64 de ani care prezenta o eczemă pe coapse. În urmă cu cîțiva ani bolnavul avusese o hemiplegie. În antecedente semnalăm dureri articulare, bronșită cronică, emfizem pulmonar, hipertensiune arterială. Al doilea zgomot era întărit în focarul aortei. Părul lipsea pe jumătatea externă a sprîncenelor (semnul sprîncenei). Nu acuza senzații de frig, nu era constipat. Prezintă un placard de eczemă care acoperea treimea supero-internă a coapsei stîngi și partea corespunzătoare a scrotului.

Mai găsim pe coapsă un placard de lichen de mărimea unei piese de 5 franci.

Pruritul este intens mai ales noaptea. Se constată de asemenea escoriații și hiperpigmentarea pielii acestei regiuni.

Bolnavul a fost tratat cu succes cu clorură de calciu dar puțin timp după aceea tulburările au apărut din nou. Atunci am administrat bolnavului tiroidă (sub forma unei macerații glicerinate) în doză echivalentă cu un gram de glandă proaspătă.

Două zile după instituirea tratamentului pruritul a dispărut și după cinci zile nu mai persista decît pigmentarea. Durerile articulare și semnul sprîncenii pledează pentru o insuficiență relativă a glandei tiroide iar rezultatele obținute prin tratamentul tiroidian pledează în același sens.

Faptele pe care le-am semnalat sprijină punctul nostru de vedere că cel puțin în unele cazuri de eczemă intervine o insuficiență, variabilă ca intensitate, a glandei tiroide.

Iată în rezumat aceste fapte:

1) Glanda tiroidă are asupra nutriției o acțiune de accelerare foarte importantă, în timp ce în insuficiența acestei glande constatăm o întîrziere a nutriției a cărei intensitate variază în raport direct cu gradul insuficienței.

2) Eczema a fost observată la animalele etiroidate.

3) Această afecțiune evoluează adeseori pe un teren caracterizat printr-o „încetinire a nutriției" (artritismul).

4) Fapte de ordin clinic, anatomo-patologic și terapeutic arată legătura dintre diferitele manifestări ale „diatezei artritice sau hepatice" cu insuficiența tiroidiană mai mult sau mai puțin marcată.

5) Glanda tiroidă are o acțiune terapeutică salutară cel puțin în unele cazuri de eczemă.

6) Sărurile de calciu au o acțiune asemănătoare.

Una din funcțiile principale ale glandei tiroide este aceea de a face utilizabil calciul în organism.

Aceasta ne indică în linii generale mecanismul prin care insuficiența tiroidiană favorizează dezvoltarea eczemei.

Este vorba de o tulburare legată de lipsa calciului care duce la modificări ale echilibrului osmotic favorizînd astfel infiltrația țesuturilor.

Această tulburare a metabolismului calciului produce pe aceeași cale sau pe alta hiperestezia cutanată și pruritul.

Evident, nu avem pretenția de a elucida toată patogenia eczemei. Alți factori pot interveni și credem că cercetările dermatologilor îi vor evidenția în viitor.

Nu vrem să afirmăm că în toate cazurile de eczemă trebuie să existe o insuficiență tiroidiană. Dar credem că ea există într-un număr de cazuri.

Nu putem admite, ca Lévi și Rotschild, că eczema reprezintă în general un paroxism de hipertiroidie pe un fond hipotiroidian.

Chiar efectele opoterapiei tiroidiene ar fi greu de înțeles prin prisma acestei interpretări.

Dar acest mod de a vedea poate fi totuși aplicabil pentru unele cazuri. În cazul descris de Lévi și Rotschild eczema a dispărut sub influența opoterapiei tiroidiene pentru a reapărea prin hipertiroidizarea terapeutică. Coexistența eczemei cu sindromul Basedow semnalată mai sus ar putea pleda în același sens dar această problemă mai poate fi discutată.

Oricum ar fi, se poate admite o eczemă prin hipertiroidism alături de o eczemă de hipotiroidism.

Interesant este faptul că ambele posibilități pot fi explicate printr-un mecanism identic sau cel puțin asemănător, existența unor tulburări în metabolismul calciului.

Într-adevăr dacă funcționarea normală a tiroidei sau administrarea, într-o doză determinată optimă, a acestei glande în scop terapeutic menține echilibrul calcic, poate apărea un deficit în metabolismul acestui element atît în insuficiența tiroidiană cît și în hipertiroidismul terapeutic (Sinhuber) sau experimental (Schiff (20)) în care se observă o eliminare exagerată a sărurilor de calciu.

Dincolo de mecanismul glandelor există mecanismul fizico-chimic care poate funcționa în același sens în timpul insuficienței și al hipersecreției glandulare.

Se poate astfel explica osteomalacia pe care o observăm uneori în sindromul Basedow.

Este de dorit ca cercetările să fie continuate pentru a studia în cazurile cu eczemă starea glandei tiroide, metabolismul calciului și influența tratamentului cu tiroidă.

Problema patogeniei și a tratamentului eczemei și a altor dermatoze, ca și studiul troficității în general, vor avea numai de folosit din aceste cercetări.

РОЛЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор считает, что патогенез некоторых случаев экземы обусловлен недостаточностью щитовидной железы. Эта точка зрения опирается на следующие доводы: 1) при недостаточности щитовидной железы наблюдается замедление питания, а экзема часто развивается на артритической почве; 2) клинические и патологоанатомические факты подчеркивают связь между артритическим диатезом и гипофункцией щитовидной железы; 3) гормонотерапия препаратом щитовидной железы оказывает благотворное действие в некоторых случаях экземы; 4) это кожное заболевание наблюдалось у животных, у которых удалили щитовидную железу.

Автор также подчеркивает благоприятные эффекты лечения хлористым кальцием при экземе и указывает на связи, существующие между щитовидной железой и кальциевым обменом. Допускает возможность развития экземы и на фоне гипертиреоза.

LE RÔLE DE LA GLANDE THYROÏDE DANS LA PATHOGÉNIE ET LE TRAITEMENT DE L'ECZÉMA

RÉSUMÉ

L'auteur estime qu'à la pathogénie de certains cas d'eczéma contribue une insuffisance de la glande thyroïde. Cette hypothèse repose sur les arguments suivants : 1° on observe dans l'insuffisance thyroïdienne

un ralentissment de la nutrition, or, l'eczéma se développe souvent sur un terrain arthritique; 2° des faits cliniques et anatomo-pathologiques soulignent le rapport entre la diathèse arthritique et l'hypofonction thyroïdienne; 3° l'opothérapie thyroïdienne a une action salutaire dans certains cas d'eczéma; 4° cette affection cutanée a été notée chez les animaux éthyroïdés.

L'auteur souligne aussi les effets favorables du traitement au chlorure de calcium dans l'eczéma et insiste sur les rapports entre la glande thyroïde et le métabolisme du calcium. Il admet la possibilité de l'apparition de l'eczéma, dans certains cas, sur un fond hyperthyroïdien.

BIBLIOGRAFIE

1. Lancereaux et Paulesco, Académie de médecine de Paris, 3 ian. 1899.
2. G. Gauthier, *Les médications thyroïdiennes,* Paris, 1902, p. 201.
3. Lévi et Rotschild, *Corps thyroïde et neuro-arthritisme.,* C. R. Soc. Biol., ian., 1907.
4. Jeandelize, *L'Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne,* teză, Nancy, 1903.
5. C. I. Parhon şi Papinian, *Pathogénie et traitement du rhumatisme chronique,* Presse méd., 1905, nr. 1.
6. Wright, *The treatment of hemorrhages and urticarias wich fare associated with deficient blood coagulation,* Lancet, 18 ianuarie 1896.
7. Paramoare, *An experimental study of some core of urticaria,* Brit. J. Dermatol., iul—aug 1896.
8. Savill, *On the Pathologie of itching and its treatement by large doses of calcium chloride with illustrative cases,* Lancet, 1 august 1896.
9. Netter, *Importance biologique du calcium. Notices récentes. Applications thérapeutiques,* C. R. Soc. Biol., 10 februarie 1905, 2, 5, 16 martie şi 12, 15 aprilie 1907.
10. Hertoghe, *De l'hypothyroïdie bénigne chronique. Myxoedème,* Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1899.
11. Lévi et Rotschild, *Étude sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse,* Paris, 1908.
12. Revitch, *The thyroïd as a factor in urticaria chronica,* J. cutan. diseases, 1907, p. 512.
13. Parhon et Urechia, *Noté sur l'emploi du chlorure de calcium dans le traitement de l'eczéma,* C. R. Soc. Biol., 16 noiembrie 1907.
14. Netter, *Sels de calcium dans l'eczéma. Leur mode d'action. Efficacité des sels de calcium dans la tétanie expérimentale,* C.R. Soc. Biol., 16 noiembrie 1907.
15. Moraczewski, *Stoffwechel bei Akromegalie,* Dtsch. Z. klin. med., 1901.
16. C. I. Parhon, *Contribuţii la studiul schimburilor nutritive în acromegalie,* Iaşi, 1901.
17. Parhon şi Papinian, *Notă relativă la acţiunea corpului tiroid şi a ovarului în asimilaţia şi dezasimilaţia calciului,* Romînia medicală, 1904.
18. Silvestri e I. Tossatti, *Di una nuova funzione della glandola tiroide non ancora bene studiata,* Gaz. degli ospedali e della cliniche, 1907, nr. 102.
19. Marbé, *Principiul hiperovarismului menstrual şi valoarea sa biologică,* teză, Bucureşti, 1907.
20. Schiff, Wien. klin. Wschr., 1897, nr. 11, p. 279.

CONTRIBUȚIE LA STUDIUL OSTEOMALACIEI ÎN RAPORTURILE EI CU ALTERAȚIILE GLANDELOR ENDOCRINE*

După mulți autori, și aceasta este și părerea noastră, osteomalacia nu reprezintă o entitate morbidă, ea nefiind în realitate decît un simplu sindrom.

Cauze și probabil mecanisme multiple pot să o producă.

Autorii care au căutat să lămurească patogenia osteomalaciei au invocat mai cu seamă doi factori esențiali : infecția și tulburările nutriției generale.

Am avut prilejul să studiem, din punct de vedere clinic și anatomopatologic, mai multe cazuri de osteomalacie care ne-au permis să aducem o oarecare contribuție la patogenia acestui sindrom.

Vom începe prin a reda observațiile cazurilor noastre și vom discuta apoi valoarea faptelor constatate și concluziile generale care credem că decurg din ele.

Obs. nr. 1. Este vorba de o cretină surdo-mută, pe care unul din noi o cunoaște de mai bine de șase ani. Avea o gușă voluminoasă, prezenta însemnate alterații dentare, un grad destul de pronunțat de cianoză a buzelor și poate o ușoară infiltrație a țesuturilor feței.

Bolnava se hrănea singură, era curată și era în stare să meargă.

Avea obiceiul să stea mai mult culcată, iar cînd ședea jos păstra îndelung aceeași poziție, trunchiul încovoiat înainte și antebrațele pe jumătate flectate pe brațe.

Această bolnavă a fost operată de gușă în luna iulie 1908. De atunci starea ei s-a agravat. Mersul i-a devenit imposibil, trunchiul i s-a deformat.

Examinată în octombrie bolnava, care părea să aibă vreo 40 de ani, păstrează de obicei decubitul lateral stîng sau drept, membrele inferioare fiind în flexie.

Capul, normal conformat, puțin turtit în sens transversal, este acoperit cu păr negru, dar presărat pe alocuri cu fire albe.

Părul în general destul de des, unele regiuni fac însă excepție.

---

* în colaborare cu G. Marinescu și J. Minea. Publicat în Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1911, nr. 1.

Fruntea de mărime mijlocie, verticală, prezentînd cîteva şanţuri transversale Arterele temproale sinuoase se disting de departe.

Urechile mai mult mici, depărtate de craniu,• lobulii mici şi aderenţi.

Sprîncenele destul de dese nu sînt mai rare în jumătatea lor externă. Bolnava nu prezintă deci semnul sprîncenei.

Deschizăturile palpebrale sînt egale iar tegumentele zbîrcite dedesubtul pleoapelor inferioare. Pupilele sînt egale.

Nasul foarte uşor turtit spre rădăcina lui. Vîrful subţire. Nările sînt alungite în sens antero-posterior.

Şanţurile nazo-labiale pronunţate, mai cu seamă de partea dreaptă. Tegumentele obrajilor puţin infiltrate şi palide.

Colţurile buzelor : stînga ceva mai coborîtă. Buzele resfrînte.

Intre buza superioară şi fosele nazale se observă un şanţ transversal foarte evident.

Buza inferioară mai groasă decît cea superioară şi resfrîntă în jos.

Intre cele două buze, se observă un canin al cărui vîrf comprimă buza superioară.

Dedesubtul buzei inferioare, din pricina resfrîngerii ei, se observă un şanţ a cărui concavitate priveşte în jos.

Tegumentele feţei, zbîrcite, par prea largi pentru ţesuturile din jur.

Faţa bolnavei are o expresie de dezgust. Circumferinţa craniană 52,25 cm.

Bolta palatină foarte ogivală. Gingiile sînt tumefiate şi sîngerînde. La maxilarul superior nu se observă decît un dinte, sau mai bine zis rămăşiţa unui canin foarte cariat.

La maxilarul inferior se remarcă resturile incisivilor, ale caninului drept, măselelor, şi în mijlocul acestor resturi, este curios de notat persistenţa caninului stîng de aspect normal.

Capul înfundat în umeri. Tegumentele sînt zbîrcite în toată regiunea gîtului.

Muşchii sterno-mastoidieni proemină ca două coarde. Fosa supra-sternală enormă prezintă o cicatrice operatorie datorită extirpării guşii. Fosele supra-claviculare foarte pronunţate de ambele părţi.

Toracele este proeminent antero-posterior. Se constată o cifoză foarte pronunţată. Umerii foarte apropiaţi de linia mediană. Marginea superioară a muşchilor trapezi proemină ca o coardă întinsă.

Faţa posterioară a omoplaţilor priveşte în afară. Aceste oase se află pe partea laterală a toracelui, ca la păsări.

Musculatura posterioară a toracelui pare redusă. Vertebrele sînt foarte evidente.

Partea anterioară a toracelui, are partea superioară îndreptată oblic înapoi, iar cea inferioară proemină înainte, astfel că la nivelul joncţiunii manubriului cu corpul sternului se observă o proeminenţă unghiulară.

Ambele clavicule au o direcţie foarte oblică apropiindu-se de verticală, din cauza poziţiei umerilor care sînt ridicaţi şi apropiaţi de linia mediană.

Se constată o fractură consolidată a claviculei drepte în treimea ei internă.

Extremităţile inferioare ale muşchilor pectorali sînt foarte vizibile.

Glandele mamare, mici, flaşte, păstrează încă destul ţesut glandular, după cum se poate constata prin palpare.

In cavităţile scobiturilor axilare, foarte adînci, sînt cîţiva peri foarte rari.

Partea inferioară a regiunii posterioare a toracelui este foarte turtită în sens antero-posterior.

Hemitoracele stîng proeminent înapoi, în timp ce jumătatea opusă este mai de grabă dusă înainte.

Coloana vertebrală prezintă în regiunea dorsală inferioară o uşoară scolioză a cărei concavitate este spre dreapta.

Forma bazinului se conturează perfect sub tegumente. Partea inferioară a toracelui pare înfundată în bazin, ceea ce determină o plică foarte pronunţată a tegumentelor din regiunea anterioară şi laterală a abdomenului. Palparea arată că ultimele coaste ating creasta iliacă.

Ţesutul adipos al muntelui lui Venus a dispărut. Perii din această regiune sînt rari şi subţiri.

Membrele superioare păstrează, de obicei, poziţia de semiflexie. Ţesutul adipos şi cel muscular sînt foarte reduse; tendoanele se reliefează sub tegumente.

Spaţiile intermetacarpiene sînt adînci. Extremităţile degetelor sînt reci şi au o culoare roşie-vineţie.

Falangetele sînt hipertrofiate, dar această hipertrofie pare să fie produsă şi de înfiltraţia părţilor moi.

Unghiile striate în lungime şi friabile.

In ceea ce priveşte membrele inferioare, coapsele şi gambele sînt, de obicei, în semi-flexie.

Triunghiului lui Scarpa de ambele părţi foarte evident. Ganglionii inghinali palpabili.

Musculatura bazinului şi a membrelor inferioare este foarte redusă.

Pe partea externă a coapsei drepte se găseşte un nodul de mărimea unei nuci.

Piciorul drept în semiflexie dorsală cu degetele în flexie plantară. Articulaţia tarso-metatarsiană este proeminentă, ceea ce nu se observă in partea opusă.

Bolta plantară dreaptă este exagerată.

Tegumentele dorsale ale piciorului stîng, prezintă un uşor edem care la apăsare păstrează godeu.

Piciorul stîng în extensie, talpa îndreptată în jos şi înăuntru. Această poziţie se datoreşte unei paralizii traumatice a sciaticului stîng.

Bolnava execută toate mişcările, afară de acele depinzînd de nervul paralizat. Dar retracţia tendinoasă scade amplitudinea unora din ele. Mişcările sînt lente.

Ridicîndu-i membrul superior şi lăsîndu-l să cadă de la sine, căderea se face lent şi în mai mulţi timpi.

Mişcările pasive în articulaţia scapulo-humerală sînt foarte limitate. În mai multe articulaţii, sînt de asemenea reduse din cauza retracţiei tendinoase pe care am semnalat-o.

Dacă încercăm să depăşim o oarecare amplitudine, mişcările devin dureroase şi bolnava geme.

La membrele inferioare, se constată că flexia şi extensia coapselor este redusă. Tot astfel şi pentru mişcările de abducţie şi adducţie care sînt dureroase.

Mişcările pasive în articulaţia genunchiului, tibio-tarsiană şi a degetelor de la picior din partea dreaptă sînt limitate.

De partea stîngă (paralizată) aceleaşi mişcări pasive se execută cu uşurinţă.

Bolnava păstrează cîtva timp poziția ce se imprimă membrelor sale. Nu poate merge mai cu seamă din cauza retracției tendinoase a mușchilor posteriori ai coapsei.

Sensibilitatea dureroasă este păstrată, probabil și celelalte forme de sensibilitate sînt normale, cu toate că starea psihică a bolnavei nu ne permite să obținem informații mai precise din acest punct de vedere.

Reflexul rotulian păstrat, dar mișcarea gambei nu este posibilă din cauza retracțiilor despre care am vorbit mai sus. În schimb, se observă foarte clar contracția cvadricepsului.

În afară de aceasta, percuția tendonului rotulian determină o contracție a adducutorilor și a dreptului intern de ambele părți (reflexul contra lateral al lui Pierre-Marie).

Reflexul ahilian nu se produce (din cauza retracției tendinoase (?) de partea dreaptă și a paraliziei de partea stîngă).

Reflexele tricipitale există. Reflexele maseterin și zigomatic sînt exagerate.

Percuția apofizei cotiloide a radiusului determină flexia antebrațului pe braț și o serie de tremurături ale bicepsului. Se observă în același timp contracții fasciculare în deltoid.

Percuția capului peroneului determină contracții în bicepsul crural.

Percuția tuberozității interne a tibiei determină contracția adductorilor.

Reflexele idiomusculare prezente. Reflexul plantar nu se produce.

Percuția diferitelor ramuri ale facialului determină contracția mușchilor din regiunile respective (semnul lui Weiss). Se constată de asemenea semnul lui Trousseau, cu toate că fenomenul nu este îndeajuns de pronunțat.

Examenul excitabilității galvanice a dat rezultatul următor:

Excitînd trunchiul facialului la nivelul găurii stilo-mastoidiane cu un curent de 1/4 mA se pot obține contracții foarte evidente în momentul închiderii circuitului. Contracțiile se observă în orbicularii buzelor și ai pleoapelor, în zigomatici, în sprînceноși.

Excitînd facialul superior cu un curent de 1 mA nu se observă contracții. Dimpotrivă, cu 1/4 mA se observă contracții în orbiculari.

Pe lîngă aceasta curentul difuzează cu ușurință, și se observă în același timp contracții și în mușchii buzelor.

Excitarea de închidere a ramurilor faciale cu un curent de 1 1/2 mA determină contracții în mușchii buzelor.

Cu un curent de 3 mA se obține tetanosul muscular care este încă mai marcat cu un curent de 3 1/2 sau 4 mA.

Excitarea de deschidere cu un curent de 2 și 3 mA nu determină contracții. Dar ele apar cu un curent de 3 1/2 mA.

Pulsul 102 bătăi pe minut. Tensiunea arterială maximă 16 cm Hg.

Zgomotele cardiace par normale.

Ficatul în limite normale. Splina este percutabilă pe o întindere de 3—4 laturi de deget. Funcțiile digestive nu par să fie alterate.

Bolnava nu este constipată. Nu are menstruație.

Un tratament de cîteva zile cu clorură de calciu (4 g pe zi) a produs o scădere importantă a excitabilității electrice.

Examenul bacteriologic al sîngelui (însămînțare pe diferite medii), a dat un rezultat negativ.

După moartea bolnavei s-a practicat examenul histologic al diverselor organe. In porţiunea de tiroid scoasă prin operaţie, precum şi în cea rămasă, se observă o scleroză foarte pronunţată cu degenerescenţă a ţesutului conjunctiv care rămîne incolor pe secţiunile colorate cu hematoxilină-eozină. Acest ţesut cuprinde foliculi din care un mare număr sînt dilataţi, conţinînd coloid de culoare normală.

Coloraţia cu scharlach arată că celulele sînt bogate în granulaţii lipoidice.

Peretele vaselor a suferit de asemenea degenerescenţa grăsoasă.

Hipofiza este constituită mai ales din celule cromofobe, dar se remarcă şi regiuni unde cianofilele sînt destul de numeroase. Bazofilele sînt dimpotrivă absente sau aproape absente.

Se observă puţini foliculi conţinînd coloid hematoxilinofil.

Ţesutul conjunctiv este mai dezvoltat decît în starea normală

Glandele suprarenale nu prezintă leziuni. Se poate nota cel mult o uşoară scădere a grăsimilor în corticală.

Medulara bine dezvoltată nu pare să prezinte nimic anormal.

In ovare, se găsesc cicatrice de corpi galbeni, dar nu se constată nici foliculi, nici celule epiteliale aparţinînd corpilor galbeni sau glandei interstiţiale. Activitatea glandulară a acestor organe este stinsă. Examenul histologic al oaselor arată mai cu seamă lacune mari conţinînd substanţă medulară şi provenind din lărgirea considerabilă a canalelor Hawers. Substanţa osoasă (decalcificată) care împrejmuieşte aceste lacune, este adesea mai puţin colorată decît aceea care nu vine în contact direct cu canalele medulare.

Măduva nu poate fi examinată bine pe secţiunile oaselor care au stat în acid azotic pentru decalcificare, totuşi în apropierea imediată a osului se constată clasmatocite.

Obs. nr. 2. Este vorba de o bătrînă, care prezenta deformaţii osoase care ne-au permis să punem diagnosticul de osteomalacie senilă.

Nu am avut foaia de observaţie a acestei femei, bolnava fiind în alt serviciu.

Dar se ştie că greutatea ei era scăzută considerabil, tot astfel şi statura. Ea stătea mai tot timpul culcată, cu capul între umeri, cu gambele flectate.

Deoarece această bolnavă a murit, am putut să ne confirmăm diagnosticul, şi să facem examenul anatomo-patologic care ne-a dat rezultate interesante.

Iată ce se constată la necropsia acestei bolnave. Tegumentele uscate şi foarte atrofiate. Părul încărunţit, foarte rar şi scurt, avînd abia o lungime de 15 cm. Pe buza superioară şi bărbie se observă peri rari. Ţesutul adipos foarte redus, aproape dispărut.

Corpul tiroid foarte mic, nu cîntăreşte decît 8 g. Culoarea lui este gălbuie roşietică. Consistenţa pare normală.

Ridicîndu-se plastronul sternal, se constată aderenţe pleurale care se desprind relativ uşor. Aceste aderenţe sînt mai puternice la partea inferioară unde nu se pot desprinde fără a smulge plămînul. La partea dreaptă nu se constată nimic anormal.

Plămînul prezintă o coloraţie cafenie negricioasă. Nu se constată induraţie la vîrfuri. Lobul inferior stîng este congestionat, dar nu se constată regiuni atelectaziate.

Se pare că mai există o rămăşiţă de timus. Inima relativ mică. Pe partea anterioară se constată o oarecare cantitate de grăsime care, posterior lipseşte. Musculatura cardiacă este flască, friabilă şi de culoare roşietică. Pe o secţiune se constată mici focare fibroase, sub formă de mici insule albe-roşietice, care contrastează cu coloraţia ţesutului muscular. Valvula mitrală nu este alterată. Ventriculul drept este dilatat şi musculatura

lui subţiată. Tot astfel şi auriculul drept în cavitatea căruia se găsesc chiaguri vechi. Valvulele arterelor pulmonare sînt normale. Valvulele aortice prezintă o uşoară îngroşare. Pe suprafaţa internă a aortei se găsesc plăci albicioase din care una lîngă artera coronară anterioară, mai mare, dură şi calcificată. Pe cîrja aortei se observă de asemenea cîteva plăci care se continuă pe trunchiul brahio-cefalic şi aorta toracică. Calibrul aortei este redus.

Ficatul foarte mic nu cîntăreşte decît 470 g. El prezintă o culoare roşie-brună. Pe secţiune, ţesutul conjunctiv pare hipertrofiat. În vezicula biliară se găseşte un calcul mare, de dimensiunile unei prune mari. Rinichiul este mic, capsula se desprinde relativ uşor dar parenchimul renal este redus.

Corticala este redusă cam la jumătate. Piramidele sînt palide. Rinichiul stîng cîntăreşte 85 g.

Capsula splenică este foarte îngroşată (perisplenită) mai cu seamă spre polul superior unde prezintă aspectul unei plăci sidefii.

Pe secţiune se constată că pulpa splenică este moale, colorată roşu şters şi presărată cu mici insule albicioase.

Glanda suprarenală dreaptă cîntăreşte 9 g, ea este încorporată într-o zonă adipoasă foarte redusă.

Suprarenala stîngă nu a fost găsită. În locul ei s-au găsit doi mici noduli, de dimensiunile unui bob de linte, reamintind prin coloraţia şi aspectul lor glanda suprarenală.

Pancreasul galben-cenuşiu arată pe o secţiune ca ţesutul lui este încărcat cu multă grăsime.

Stomacul pare de volum redus şi musculatura lui atrofiată. Intestinul subţire, lung de 5 m, prezintă o scădere de calibru. Intestinul gros, lung de 1,60 m, pare să prezinte, de asemenea, o reducere pronunţată de calibru.

Ovarele mici, scleroase. Uterul mic, retractat.

Oasele prezintă alteraţii foarte accentuate dar variabile după regiuni.

Astfel, calota craniană este îngroşată, dar masa ţesutului compact mult subţiată şi ţesutul spongios mărit.

Humersul prezintă o subţiere considerabilă a ţesutului compact şi o mărire paralelă a canalului medular. Măduva osoasă foarte abundentă, care umple canalul lărgit, este roşie-galbenă.

Coloraţia oaselor este roşietică, ceea ce se explică probabil prin subţierea substanţei compacte care a devenit translucidă, lăsînd să se vadă coloraţia măduvei.

Trebuie totuşi să observăm că alteraţiile osoase nu sînt pretutindeni egale. Astfel, ele sînt foarte accentuate la humerus şi ceva mai puţin la oasele antebraţului. Aici substanţa a devenit spongioasă, dar lărgirea canalului nu este atît de accentuată; măduva are coloraţia galbenă, pe care o are în stare de repaus.

La oasele degetelor se întîlneşte iarăşi o subţiere foarte importantă a substanţei compacte, măduva proliferată lărgeşte spaţiile ţesutului spongios care pare puţin abundent. Articulaţiile nu sînt nici deformate nici tumefiate.

Oasele bazinului sînt în aceeaşi stare. Se găseşte în acestea din urmă, ca şi în falange, măduvă roşietică.

În femur rarefacţia nu este accentuată ca în humerus, dar se mai constată totuşi aici lărgirea canalului medular, subţierea şi transformarea spongioasă a ţesutului compact.

Măduva are o colorație galben-roșietică. In oasele gambei, măduva este galbenă. Țesutul compact al diafizelor apare transformat in mare parte în țesut spongios, iar canalul medular este ușor lărgit.

In oasele degetelor de la picioare măduva este galben-roșietică și țesutul compact foarte subțiat.

Iată acum rezultatul obținut prin examenul microscopic al organelor.

Glanda tiroidă. In foliculii tiroidieni la periferia coloidului se văd pe alocuri un fel de vacuole pline cu granulații colorate ca și coloidul.

In unele vezicule substanța coloidă este retractată spre centru, realizîndu-se la periferie un spațiu între peretele foliculului și coloid. Este vorba de un artefact care se datorește probabil acțiunii reactivilor.

Țesutul interstițial proliferat în unele locuri, conține vase al căror perete este îngroșat.

Printre foliculi, se observă o masă adesea omogenă sau presărată de cîțiva nuclei ce se continuă în spațiile interfoliculare. Uneori aceste mase ocupă o vastă suprafață printre foliculi ramificîndu-se în diferite direcții și ocupînd în cîmpul microscopului o mare parte din secțiune. Colorația acestei mase variază, de la roz la roz purpuriu.

Uneori la suprafața acestei mase se remarcă un fel de crăpături care dau naștere la imagini variate semănînd cu un arabesc. Dedesubtul capsulei se văd vene considerabil dilatate și pline cu sînge.

In general, în centrul glandei, țesutul interfolicular este constituit din această masă dispusă în formă de rețea care, credem că este coloid revărsat în spațiile limfatice. Nu putem afirma însă acest lucru cu certitudine.

Hipofiza prezintă la periferie un focar de scleroză subcapsulară. Partea mijlocie a glandei, atrage atenția prin reacția celulelor, forma foliculilor și hiperplazia țesutului conjunctiv. Intr-adevăr, se văd împrăștiați cîțiva foliculi de dimensiuni variabile despărțiți între ei prin fășii sau trabecule importante de țesut conjunctiv.

Celulele acestora sînt cianofile în timp ce acele din restul organului sînt eozinofile.

Coloidul se observă într-o regiune limitată cu foliculi dilatați, situată în vecinătatea lobului posterior.

Tot în vecinătatea acestuia din urmă se observă o dilatare accentuată a vaselor care sînt pline cu sînge.

Pe o secțiune a ficatului, nu se constată lobuli cu aspect radiar normal decît la periferie dar și aici această dispoziție nu este întotdeauna evidentă.

In centrul secțiunii nu se disting lobuli, ci mase confluente de celule hepatice foarte alterate.

In adevăr, aceste celule sînt constituite în general din puțină protoplasmă de aspect uniform; nucleul este redus de volum.

Celulele cu forme variabile, rotunde, alungite sau neregulat poligonale sînt izolate sau dispuse în șiruri.

Trabeculele celulare și-au pierdut orientarea normală. Vasele capilare intralobulare sînt foarte dilatate, astfel încît seriile de celule sînt depărtate. Dilatarea vasculară ajunge uneori pînă la hemoragie.

In pancreas se constată o mare abundență de țesut adipos. In însuși țesutul glandular, se observă alături de regiunile unde acinii prezintă structura lor normală altele prezentînd leziuni necrotice și atrofii celulare pronunțate.

Rinichii nu au fost examinaţi.

Glanda suprarenală. Zona glomerurală: nucleii celulari sînt bine coloraţi; dimpotrivă, nucleii zonei fasciculate sînt palizi. Celulele acesteia din urmă sînt îngrămădite şi aşezate sub formă de tuburi, dar nu se observă dispoziţia trabeculară. Celulele sînt mici, nucleul este palid ca şi protoplasma (puţin distinctă şi cu granulaţii fine). În unele locuri, se remarcă mase negre în interiorul cărora se observă nuclei de limfocite. Cu un obiectiv mai puternic, se distinge un contur celular în interiorul căruia există o cantitate de nuclei şi pigment negru. Este vorba probabil de macrofage care au îngerat resturile de leucocite sau de alte substanţe.

Sînt şi regiuni unde se observă o cantitate foarte mare de vezicule grăsoase extracelulare.

Uneori se observă printre aceste vezicule infiltraţii celulare. Zona reticulată este infiltrată cu pigment. Aceste granulaţii pigmentare nu se colorează cu scharlach în roşu-portocaliu ca lipocromul, ci în roşu-cafeniu. În această regiune, există şi celule infiltrate de lipocrom.

La limita zonei reticulate şi fasciculate se văd, pe alocuri, vase capilare foarte dilatate, pline cu sînge şi dispuse sub formă de reţea. Uneori se află la acest nivel o masă de celule glandulare din care unele infiltrate cu lipocrom şi formînd noduli împrejmuiţi cu un inel de ţesut conjunctiv.

Pe secţiuni, din alte regiuni, se poate vedea pe alocuri dispoziţia în straturi, glomerular sau fascicular, dar în majoritatea zonelor trabeculele sînt confluente alcătuind canale neregulate. Pe suprafaţa acestei mase există noduli limfocitari a căror formă şi mărime variază. Uneori aceştia realizează o infiltraţie difuză în mijlocul căreia se observă un număr destul de însemnat de celule mai mari, probabil macrofage.

Se poate exclude o proliferare a ţesutului interstiţial. Cu toate că procesul patologic interesează ţesutul parenchimatos nu se observă scleroza. În ceea ce priveşte zona medulară, secţiunile noastre nu ne permit să afirmăm dacă este alterată sau nu.

În centrii nervoşi, datorită vîrstei bolnavei, se observă că lipocromul celulelor este abundent.

Nervii prezintă alterări consistînd în dispariţia unui oarecare număr de fibre, fragmentarea altora etc.

Muşchii (deltoid, semimembranos, lungul peronier etc.) prezintă atrofia unui mare număr de fibre, al căror volum nu ajunge, uneori, decît la o cincime sau chiar mai puţin din volumul normal. Nucleii sînt proliferaţi şi dispuşi în lanţuri sau grămezi neregulate. Pe alocuri ei umplu aproape toată sarcolema, din care substanţa contractilă a dispărut. Coloraţia cu scharlach arată granulaţii lipoidice mai cu seamă în vecinătatea nucleilor.

În fibrele mai puţin alterate, striaţia transversală este păstrată. Unele prezintă o exagerare a striaţiei longitudinale. În sfîrşit, se observă diviziuni longitudinale ale unor fibre.

Oasele arată lărgirea canalelor lui Hawers şi subţierea substanţei compacte.

Obs. nr. 3. Am studiat din punct de vedere anatomopatologic un caz care prezintă mult interes pentru că este vorba de o descoperire de necropsie şi pentru că leziunea tiroidiană constatată în acest caz a fost prevăzută de îndată ce s-au examinat oasele.

Noi căutam pentru comparaţie oase normale. La necropsia unei bătrîne, am constatat cu surprindere alterări osoase asemănătoare cu ale cazului precedent.

Dat fiind experiența noastră anterioară, ne-am gîndit numaidecît la o alterație tiroidiană și am putut constata că tiroida cîntărea 40 g, fiind formată dintr-un nodul calcificat cîntărind el însuși 10 g, și dintr-o parte mai mare. Pe o secțiune se constată că organul prezintă o colorație galbenă netă care devenea verzuie după fixare în soluție de formol 10%.

La microscop se constată o scleroză foarte manifestă a glandei. Țesutul conjunctiv este pretutindeni proliferat. Nu se văd foliculi normali. Foliculii, al căror volum este foarte redus, au o formă rotunjită; coloidul se colorează în violet cu hematoxilină-eozină. Celulele peretelui folicular sînt în general turtite, endoteliforme. Se văd adesea capilare pline cu sînge. Pe alocuri se remarcă o congestie însemnată care merge pînă la hemoragie.

În unele locuri foliculii au dispărut, probabil în urma unui proces de necroză, și nu se mai observă decît imagini șterse, care s-ar putea compara cu umbra foliculelor sau capilarelor sanguine.

La periferia organului se remarcă o zonă unde foliculii au puțin sau de loc coloid, reamintind foliculii embrionari. Între aceste vezicule se observă capilare dilatate.

Colorația cu scharlach roșu arată o abundență extraordinară de grăsime în toate celulele foliculilor și mai cu seamă în cei din zona periferică pe care i-am menționat mai sus. Pe lîngă aceasta toate vasele, mai cu seamă vasele mai mici și capilarele sînt colorate intens în roșu, ceea ce arată cantitatea mare de grăsime conținută în peretele lor.

Pe o secțiune a ovarului nu se constată foliculi nici corpi galbeni în activitate. Dar se constată corpi albicans conținînd o mare cantitate de grăsime, după cum arată colorația cu scharlach. Peretele vaselor se colorează de asemenea foarte intens prin același colorant, ceea ce arată marea lor bogăție în grăsime. La periferia organului am întîlnit cîteva șiruri de celule cu aspect epiteloid conținînd granulații grăsoase și reprezentînd probabil celule ale glandei interstițiale.

Hipofiza este reprezentată mai cu seamă prin celule cromofobe și un oarecare număr de celule cianofile. Se observă și foliculi conținînd coloid hematoxilinofil; dar numărul lor nu este mare. Țesutul conjunctiv este mai abundent decît în stare normală. Un foarte mare număr de celule conține în interiorul lor vacuole destul de voluminoase.

Gh. Dumitrescu a cercetat sărurile minerale din oasele ultimelor două cazuri.

În primul caz osul examinat conține săruri minerale 22,728%, din care 3,0956% CaO.

În cazul al doilea se găsesc săruri minerale 38,2239%, din care 5,0506% Ca O.

Precum se vede, există o scădere considerabilă a sărurilor minerale și în special a celor de calciu, în oasele examinate.

Examenele radiografice ale oaselor lungi ale acestor două ultime cazuri dau rezultate destul de concordante, anume: creșterea foarte importantă a transparenței osoase, lărgirea considerabilă a canalului medular pe seama substanței compacte a cărei grosime este redusă la jumătate și chiar la o treime față de aceea pe care o prezintă osul normal. Partea compactă este transformată într-o substanță spongioasă și săracă în săruri minerale, ceea ce explică mărirea transparenței pe care am semnalat-o mai sus.

★

În rezumat, este vorba de trei femei prezentînd tulburări comune și anume alterări osoase considerabile, o reducere foarte importantă a substanței compacte a țesutului osos cu transformarea acestuia din urmă într-o

substanță spongioasă și lărgirea însemnată a spațiilor medulare precum și a canalului central prin resorbția peretelui osos.

Această alterație coexistă în primul caz cu ablația tiroidei extirpată după ce a suferit transformarea strumoasă.

În cazul al doilea tiroida era prea mică (8 g) și prezenta alterări importante.

În cel de-al treilea, aceeași glandă, cu toate că avea 40 g, era infiltrată de săruri calcare, prezenta o scleroză foarte înaintată și foliculi atrofici care pe alocuri dispăruseră complet.

Trebuie oare să se vadă între modificările osoase și acele ale glandei tiroide, în aceste trei cazuri, o simplă coincidență, sau dimpotrivă existența unei legături mai strînse, disfuncția tiroidei fiind un factor important — singurul poate — în producerea fenomenului de ramoliție al oaselor.

Ținînd seamă numai de experiența noastră personală, această ultimă presupunere ne pare cea mai probabilă.

Astfel, Parhon și Minea au publicat observațiile a două cazuri de osteomalacie senilă și în ambele cazuri glanda tiroidă a fost găsită modificată (1).

În unul din aceste cazuri tiroida era transformată într-o gușă care cîntărea 120 g și arăta la microscop leziuni de scleroză și transformarea foliculilor din care cea mai mare parte nu conținea coloid. Se găseau și infiltrații calcare.

În al doilea caz glanda nu cîntărea decît 15 g și prezenta de asemenea alterații de scleroză.

Într-un alt caz, publicat de unul din noi cu Jianu (2), era vorba de o tînără femeie care avea o scolioză pronunțată precum și o gușă voluminoasă. Gușa apăruse în epoca prepuberală iar scolioza a debutat un an mai tîrziu și a evoluat paralel cu mărirea gușii.

Examenul histologic al gușii (bolnava a fost operată) a arătat o transformare adenomatoasă a tiroidei, transformare care, în unele zone era atît de pronunțată, încît un observator neprevenit ar fi putut spune cu greu despre ce organ era vorba.

Coloidul era foarte redus.

Scolioza, cînd nu se poate explica printr-o tulburare de ordin paralitic, sau printr-o anomalie osoasă, poate fi considerată ca un fel de osteomalacie a coloanei vertebrale.

Dar aceste trei cazuri pe care le-am putut studia noi înșine nu sînt singurele care să demonstreze existența unei legături patologice între osteomalacie și o alterație a funcției tiroidiene.

Literatura medicală este destul de bogată în fapte de acest fel, cu toate că nu li s-a acordat totdeauna o atenție deosebită.

Astfel, putem cita mai întîi coexistența osteomalaciei sau a tulburărilor învecinate cu sindromul Basedow.

Astfel, cazul descris de Köppen (3) al unei femei de 23 de ani care suferea de 5 ani de gușă cu palpitații și exoftalmie. Inima era mărită; avea tahicardie, tremurături, transpirații abundente și tulburări

nevrotice de tip „isteric". A prezentat de asemenea accese de angină de piept și spasme pedale.

Într-un rînd crampele s-au manifestat și la membrele superioare. Semnul lui Trousseau nu exista în intervalul dintre accese.

În cursul bolii s-a produs şi o cifoscolioză.

Recklinghausen a efectuat examenul anatomo-patologic și a constatat că substanța cenușie era foarte roșie. La microscop nu s-au găsit leziuni nervoase. S-a găsit o gușă mare și timusul foarte voluminos. Inima era mărită, ganglionii limfatici tumefiați și foliculii splenici de asemenea. Oasele se puteau tăia cu ușurință, ca lemnul putred.

Ele prezentau multe exostoze mai cu seamă la nivelul de inserare a tendoanelor.

La microscop se vedeau multe vase în substanța corticală a oaselor; canalele lui Hawers erau lărgite. Se observau exostoze și în canalul medular.

Recklinghausen (4) a pus diagnosticul de osteomalacie.

Köppen este de părere că osteomalacia era condiționată în acest caz de sindromul Basedow și împărtășește părerea lui Recklinghausen, că ramolirea oaselor era în raport cu dilatarea vaselor osoase.

Autorul se îndoiește dacă această afecțiune osoasă este identică cu adevărata osteomalacie care se dezvoltă în urma facerii și este regională, deoarece în cazul descris ea s-a dezvoltat din cauze nervoase.

Autorul a mai observat o bolnavă care și-a pierdut vocea și dinții şi care prezenta o cifoscolioză iar sternul și coloana vertebrală erau dureroase la apăsare.

Alte două bolnave observate de autor se plîngeau că au început să aibă dureri de dinți de la începutul bolii.

Într-o discuție Goldscheider spunea că într-un caz de Basedow a examinat oasele fără a găsi nimic special, dar reamintește că Charcot a găsit metabolismul fosforat alterat în sindromul Basedow.

În observația lui Hämig (5), la necropsia unei femei basedowiene s-au găsit coastele foarte friabile și nu mai erau reprezentate decît printr-o corticală osoasă foarte subțire. În oasele bazinului se găseau lacune și părți decalcificate. Aceeași decalcificare se găsea și în coloana vertebrală.

Moebius (6) citează observația clinică a unei femei de 48 de ani care a avut 4 sarcini și un avort, suferind de la ultima sarcină de fenomene osteomalacice. De cinci ani, în urma unei spaime, prezintă sindromul Basedow fără fenomene oculare. Tiroida avea dimensiunile unei mandarine.

Latzko (7) a observat în mai multe cazuri coexistența sindromului Basedow cu osteomalacia.

În unul din aceste cazuri era vorba de o femeie de 54 de ani suferind din 1893 de osteomalacie și din 1897 de Basedow.

Într-un alt caz, o femeie de 32 de ani, cu osteomalacie din 1893, care în 1896 prezenta simptomele tetaniei și sindromul Basedow.

Într-un al treilea caz osteomalacia data din 1889, în timp ce sindromul lui Basedow n-ar fi apărut decît 5 ani mai tîrziu.

În sfîrșit, într-un al patrulea caz sindromul lui Basedow ar fi precedat osteomalacia cu 7 ani.

Latzko a observat în două cazuri coexistența acestor două sindrome.

Un alt exemplu de această coexistență a fost raportat de Hirschl (8), sindrom Basedow din 1879 și osteomalacie din 1893.

În cazul publicat de Hofmeier (9) era vorba de o femeie suferind de osteomalacie puerperală și care fusese tratată mai înainte de Basedow. Tiroida era mărită.

În cazul descris de Hoenicke (10), un bărbat de 47 de ani (al cărui tată a murit alienat), cu astenie, dureri reumatice în gambe, tulburări psihice, fenomene de excitare, prezenta cifoscolioză, exoftalmie, semnul lui Graeffe și al lui Moebius. Dinții erau cariați și tociți. Exista și o hipertrofie tiroidiană. Pulsul era frecvent dar nu întotdeauna. Îi tremurau mîinile.

Primele tulburări basedowiene datau de 8 ani.

Examenul anatomo-patologic arată că oasele craniului erau foarte subțiri, spongioase. Se tăiau cu ușurință.

Substanța corticală era subțiată și diploia lărgită. Coastele flexibile și ușor de tăiat. Măduva avea o culoare roșie închisă. Alterații analoge prezenta și femurul.

Nu existau tumori nici îngroșări osoase.

Talot și Sarvonat (11) au publicat observația interesantă a unei femei de 52 de ani care prezenta tumefacția tiroidei, palpitații și adinamie de la vîrsta de 20 de ani.

La 36 de ani gîtul s-a mai îngroșat și palpitațiile au devenit mai violente. În momentul menstruației se observa o mărire de volum a tiroidei.

Avea în același timp frecvente accese de congestie cefalică.

Tulburările de osteomalacie (durere în cingătoare, deformația trunchiului etc.) au apărut cu două luni înainte ca bolnava să fi intrat la spital.

Totuși, după spusele celor din jurul ei, bolnava prezenta de mai multă vreme cifoză, dar mult mai puțin accentuată.

La intrarea ei în spital se observă o cifoză marcată a regiunii dorsale mijlocii cu lordoză compensatoare în regiunea cervicală superioară, torace adus înainte, deformat, sternul normal, coaste ferme, indepresibile, indolore.

De trei ani menstruația devenise mai abundentă.

La necropsie scheletul nu părea maleabil. Uterul prezenta un fibrom cît un cap de copil. Ovarele atrofiate, albicioase, scleroase. Tiroida era sediul unei guși voluminoase de mărimea a doi pumni.

Vertebrele, coastele, gîtul femurului se taie cu cea mai mare ușurință, iar substanța lor spongioasă pare mai roșie decît la normal.

Examenul microscopic arată că măduva prezenta semnele unei activități pronunțate, se găseau numai puține celule grase și pretutindeni celulele măduvei umpleau spațiile intertrabeculare; printre ele, mielocitele amfofile și hematiile nucleare sînt mai numeroase: eozinofilele sînt rare.

Țesutul osos avea aspectul său obișnuit, dar părțile compacte erau subțiri.

Tiroida. Substanța coloidă umple complet veziculele din care unele sînt extrem de dilatate, alături de altele cu volum normal; spațiile care despart veziculele erau în general foarte subțiri și la nivelul lor nu se găseau insulițe celulare așa cum se văd de obicei. Aspectul glandei era de hipersecreție.

Von Jaksch și Rotky au raportat observația unei bolnave de 20 de ani suferind de sindromul Basedow tipic, la care diferitele tratamente medicale au rămas fără efect. S-a recurs atunci la ligatura arterelor tiroidiene superioare și inferioare. Plaga operatorie a supurat. După o ameliorare trecătoare fenomenele basedowiene au revenit. S-a produs o paralizie a coardei vocale. Diarei intense.

După doi ani de la ligatură, bolnava a prezentat tumefieri dureroase la antebrațe.

Mai tîrziu s-au observat asemenea tumefieri la coaste, la omoplați, la extremitatea proximală a humerusului, femurului și a gambelor precum și unele alterații ale bazinului. S-a observat o îndoire a claviculelor, o cifoscolioză și în același timp o paraplegie însoțită de picior strîmb, exagerarea reflexului rotulian, fără tulburări ale sensibilității sau sfincterelor.

Radiologia arată un fel de crăpături mergînd pînă la o adevărată dezlipire a epifizelor, care nu erau totuși localizate exact la nivelul vechiului cartilaj de conjugare.

Substanța compactă era cu deosebire interesată.

La nivelul fantelor osoase, se observă de asemenea un proces de reparare, dar calusul era format mai degrabă dintr-un țesut osteoid.

Von Jaksch și Rotky cred că în acest caz era un proces diferit de al osteomalaciei puerperale, căci bolnava nu fusese niciodată însărcinată. Oasele bazinului erau mai puțin atinse; oasele erau foarte evidente, pe radiografii, în timp ce în osteomalacie ele abia se văd.

Procesul ar fi totuși asemănător cu osteomalacia.

Eliminarea fosforului și calciului prin urină nu era modificată.

Examenul microscopic al sîngelui nu arată nimic anormal.

Procesul nu amintește nici rahitismul.

Autorii se întreabă dacă supurația cronică a rănii operatorii nu a dat impuls procesului special al degenerescenței osoase, reamintind că supurațiile cronice constituie factori cauzali pentru osteomalacie și periostite locale.

În sfîrșit, autorii admit că alterația funcției tiroidiene a fost responsabilă de procesul osos, dar nu admit, după cum face Hoenicke pentru cazul lui, că este vorba de osteomalacie veritabilă, ci de un proces învecinat, poate. Ei cred că în cazul lor a trebuit să existe un oarecare grad de hipotiroidism.

De asemenea, este locul să cităm aici cazurile în care coexistă sindromul lui Basedow cu o scolioză mai mult sau mai puțin pronunțată, căci, precum am mai spus, scolioza pare în unele cazuri să poată fi considerată ca un gen de osteomalacie a coloanei vertebrale.

Astfel L. Dubreuil-Chambardel (12) a observat coexistența sindromului Basedow cu scolioză sub formă ereditară și familială, și unul din noi a văzut cu Dona și Ghiulamila o tînără suferind de scolioza adolescenței care prezenta în același timp un sindrom basedowian cu hipertrofie evidentă a tiroidei.

Dar sindromul Basedow nu reprezintă singurul sindrom tiroidian în care se poate întîlni existența osteomalaciei.

Ea se poate întîlni în gușa zisă simplă și în tiroidite etc.

Astfel, în cazul publicat de Senator (13), tiroida era mărită de volum. În cazurile descrise de Finkelburg, Pommer (14), Poppe, osteomalacia era de asemenea întovărășită de o gușă.

În cazurile observate de Wulff (15), Baake, Sommer, gușa ignorată în cursul vieții a fost găsită la necropsie.

Eckel, Sternberg (16) au semnalat și ei coexistența gușii cu osteomalacia.

Dar mai cu seamă Hoenicke (17) este acela care a avut meritul de a atrage atenția asupra raporturilor strînse care unesc osteomalacia cu tulburările funcției tiroidiene.

Pe lîngă coexistența osteomalaciei cu sindromul Basedow acest autor remarcă că în unele regiuni unde gușa este frecventă, osteomalacia este oarecum endemică. El citează ca exemplu Alsacia, Palatinatul, Hartzul, Bavaria, Saxa, Boemia, împrejurimile Würzburgului, ale Heidelbergului, Baselul, Viena, Budapesta, Croația, Istria, valea Olona (de lîngă Milano) valea Ergolz.

Dimpotrivă, pentru Hoenicke, osteomalacia ca și gușa lipsesc în nordul Germaniei sau nu se întîlnesc decît sporadic la indivizi provenind din regiuni endemice.

Talot și Sarvonat, citînd părerea lui Hoenicke, adaugă că regiunea lioneză, pe care lucrările lui Poncet și Mayet (18) au făcut-o cunoscută ca gușogenă, pare să fie și ea o regiune în care osteomalacia este endemică și citează în această privință lucrările lui Fochier (19), Mondau (20), Chabalier (21), Gayet și Bonnet (22), Courmont și Paviot (23).

Hoenicke mai citează și frecvența simptomelor basedowiene la osteomalacici.

În sfîrșit, a studiat, din punct de vedere al stării troidei, 33 de cazuri de osteomalacie. În unul din aceste cazuri osteomalacia coexista cu sindromul Basedow. În alte trei exista o hipertrofie destul de importantă a tiroidei, fără sindrom basedowian caracteristic. În alte 15 cazuri de osteomalacie se găsește o gușă mică sau mijlocie.

În cea mai mare parte din aceste cazuri se găsesc de asemenea și simptome ca: palpitații, tremurături ale extremităților etc., care reamintesc sindromul Basedow.

În alte 2 cazuri exista o ușoară hipertrofie tiroidiană. Unul prezenta și tremurături iar celălalt avea pulsul accelerat, 100 de bătăi pe minut.

În alt caz se găsește o tiroidită. Bolnava avea 90 de pulsații pe minut.

În 7 cazuri bolnavii nu prezentau decît simptome tiroidiene (tremurături, palpitații), și se nota pe lîngă aceasta în familiile lor prezența unor afecțiuni ale tiroidei.

Numai în 4 cazuri nu s-a notat nici o manifestare din partea tiroidei (totuși unul din aceste cazuri avea 108 pulsații pe minut; bolnava suferea de transpirații generalizate).

Vom mai cita și observația recentă a lui Haberkant (24) care, într-un caz de osteomalacie cu tulburări mintale, a găsit alterații foarte evidente ale tiroidei.

În sprijinul unei relații între tiroidă și osteomalacie vorbește și observația lui Monéry. Acest autor a constatat lipsa iodului în tiroida unui bolnav de osteomalacie.

Aceasta nu înseamnă că acest fenomen este constant, căci în cele două cazuri comunicate de unul din noi cu Goldstein (25), iodul era prezent și chiar în cantitate destul de mare.

Precum se vede, din cele 33 de cazuri de osteomalacie, numai în 3 cazuri nu sînt tulburări tiroidiene.

Hoenicke ajunge la concluzia că *osteomalacia este o boală a tiroidei.*

Révillod (26), Girard vorbesc de asemenea de osteomalacie în raport cu tiroidismul. Allara (27) susține că, cretinismul este legat patogenic de rahitism și osteomalacie.

Faptele citate vorbesc, pe cît ni se pare, pentru existența unui strîns raport între osteomalacie și alterațiile tiroidiene.

De ce natură este acest raport? Ne-am putea întreba dacă alterațiile tiroidiene sînt cauza imediată a osteomalaciei sau dacă și una și alta sînt în funcție de un alt factor, de exemplu o infecție. Ne-am mai putea încă întreba dacă alterațiile tiroidiene nu sînt o consecință a tulburărilor generale ale schimburilor nutritive care produc osteomalacia?

Prima părere este aceea care ni se pare că ar corespunde mai bine cu realitatea.

În adevăr, pe lîngă că alterațiile tiroidiene preced adesea procesul osos, alte fapte dovedesc că există o acțiune a tiroidei în nutriția țesutului osos.

Vom cita mai întîi, oprirea sau întîrzierea considerabilă a osificării endocondrale în insuficiența tiroidiană spontană sau experimentală, cînd ea apare la o vîrstă fragedă, și reînceperea creșterii sub influența tratamentului cu tiroidă, precum și faptul observat de Holmgreen (28) că basedowienii copii cresc mai repede și că osificarea endocondrală se termină mai repede la ei decît la martori.

Vom cita faptul stabilit de Gauthier (29) despre influența salutară exercitată de opoterapia tiroidiană asupra vindecării fracturilor fără tendință de consolidare.

Acest fapt a fost mai tîrziu confirmat de numeroși autori, și se cuvine să citām aici numele lui Reclus (30), Queno, Follet (31), Féria (32) (33), Tronchet, Dejace (34), Ser (35), Chapelier (36).

Gauthier (37), totalizînd cazurile publicate, pînă la apariția cărții sale, despre opoterapia tiroidiană, găsește în 37 de cazuri *32 de rezultate pozitive* și numai 5 negative. Și în aceste cinci cazuri era vorba de fracturi complicate sau de vechi pseudoartroze. Putem cita aici și cercetările experimentale ale lui Hanau și Steinlein, Bayon (38) care au observat că fracturile se vindecă mai încet la animalele etiroidate decît la martori.

Pentru Pizzolini (39) nu se produce o întîrziere de consolidare după tiroidectomie decît atunci cînd animalul a ajuns în stare de cașexie.

După Veillon, administrarea de tiroidă nu ar corecta decît în mică măsură întîrzierea produsă în consolidarea fracturilor de tiroidectomie.

Bayon observă că tratamentul cu tiroidă accelerează consolidarea fracturilor nu numai la animalele etiroidate, dar și la martori.

Carrière și Vauverts, tratînd cu tiroidă animale cu fracturi experimentale și cu tiroidă normală, observă încetinirea consolidării față de martori.

Se pare că explicația ar trebui căutată în doza prea mare de substanță tiroidiană. Vom reveni asupra dozei.

În sfîrșit, studiul acțiunii tiroidei asupra schimburilor nutritive pare să ne explice cauza influenței acestei glande asupra nutriției osoase.

Astfel Scholtz studiind acțiunea tiroidei la un om sănătos și la un basedowian a găsit că fosforul urinar nu este influențat iar clorul urinar creștea la amîndoi în aceeași proporție. Fosforul eliminat prin fecale creștea cu 25% la omul sănătos iar la basedowian cu 1000%.

Ross (40), la un gușat, a găsit o eliminare exagerată de clor, de azot și de fosfor prin urină sub influența tiroidei.

Tiroidectomia la un cîine a provocat dimpotrivă o scădere a eliminării fosforului, ceea ce s-ar putea explica prin retenția sau prin lipsa absorbției lui. Ultima ipoteză, după Talot și Sarvonat ar fi confirmată de oprirea creșterii și deficitul intelectual din mixedem și cretinism.

Hoenicke, ca și Talot și Sarvonat invocă aceleași fapte pentru a explica raporturile alterațiilor tiroidiene cu osteomalacia.

Dacă se studiază influența tiroidei asupra metabolismului calciului, se găsesc fapte nu mai puțin interesante.

Astfel, Moraczewski (41), studiind metabolismul într-un caz de acromegalie, a găsit că mărirea tiroidei determină o exagerare a retenției calciului deja existentă în acest caz. Hanshalter și Guérin (42) găsesc că urina mixedematoșilor este mai bogată în calciu.

Plecînd de la aceste constatări, și de la rezultatele examenelor de urină într-un caz de infantilism înainte și în timpul tratamentului cu tiroidă, precum și de la mai multe fapte din care am și enumerat o parte (acțiunea tiroidei asupra creșterii, asupra vindecării fracturilor cu întîrziere de consolidare, tendința frecventă la hemoragii în insuficiența tiroidiană etc.), unul din noi, cu D. Papinian (43), a susținut că tiroida are un rol important în asimilarea calciului.

Silvestri și Tossati (44) reluînd problema, au găsit că administrînd o doză moderată de tiroidă unor persoane care nu suferă de vreo afecțiune tiroidiană se determină o retenție evidentă a calciului.

Acești autori citează o observație a lui Sinhuber care a găsit că o doză puternică de tiroidă a determinat o eliminare exagerată a calciului; poate în același mod trebuie să explicăm rezultatul lui Schiff care a găsit de asemenea o exagerare în eliminarea calciului. Nisipescu (45), cu doze destul de importante de tiroidă (2—3 g pe zi), a făcut aceeași constatare. Scordo și Franchini (46) au găsit că în Basedow exista de asemenea un bilanț calcic negativ.

Dacă mai adăugăm că Scholtz (47) a constatat același lucru la cretinii tineri, putem afirma că tiroida are o acțiune importantă în metabolismul calciului. Pentru a menține acest metabolism în stare normală, ar fi necesară o *doză optimă de secreție tiroidiană și că peste sau sub această doză metabolismul calciului suferă.*

În acest mod se concepe posibilitatea unui sindrom osteomalacic în insuficiența ca și în hiperfuncția tiroidiană.

Dar glanda tiroidă nu este singurul organ ale cărei alterații au putut fi invocate în patogenia osteomalaciei.

Unii autori consideră că intervin și tulburări ale altor glande endocrine.

Vom cita în primul rînd paratiroidele. În adevăr, alterațiile acestor organe ar influența pe cît se pare nu numai funcțiile nervoase, dar și troficitatea diferitelor țesuturi.

Ca să nu vorbim decît de țesutul osos, vom reaminti că în unele cazuri pe care le-am citat deja, existau fenomene de tetanie și că bolnava din prima noastră observație prezenta o tetanie, latentă, dar indiscutabilă. De asemenea, Erdheim a găsit alterații paratiroidiene la examenul anatomo-patologic al unui caz de osteomalacie.

Vom adăuga, în sfîrșit, că frecvent tetania infantilă, mai ales sub formă de laringospasm, este asociată cu rahitismul.

Or, rahitismul și osteomalacia sînt procese apropiate, și unii autori ca Bernard, le consideră ca fiind de aceeași natură.

Cercetările anatomo-patologice arată în rahitism ca și în osteomalacie lărgirea canalelor lui Havers cu resorbirea progresivă a peretului osos.

În sfîrșit, unele cercetări experimentale tind de asemenea să demonstreze că paratiroidele intervin în nutriția țesutului osos.

Astfel, Léopold și Reus (48) au observat oprirea dezvoltării unui pui de șobolan paratiroidectomizat, iar Canal (49) și Morel (50), (51) au găsit că paratiroidectomia exercită o întîrziere în consolidarea fracturilor. Pentru acest din urmă autor tiroidectomia nu are aceeași influență, dar noi știm că alți autori au ajuns la rezultate contrare.

Vom reaminti aici că Erdheim a notat alterații importante la puii de șobolani paratiroidectomizați și că alterații dentare cu totul asemănătoare au fost observate de Weichselbaum și Eschricht la copii rahitici, ceea ce ridică problema naturii paratiroidiene a rahitismului, natură pentru care pledează coexistența acestuia din urmă cu tetania.

Alterațiile dentare, uneori foarte grave, sînt frecvente în osteomalacie.

Cauza acestor fenomene ar trebui căutată se pare în influența pe care o au paratiroidele asupra metabolismului calciului.

Această influență a fost întrevăzută de unul din noi într-o lucrare în colaborare cu Goldstein (52) și a fost afirmată ulterior de către Mac Callum și Woegtelin (53). Acești autori au confirmat acțiunea sedativă a sărurilor de calciu asupra fenomenelor convulsive ale animalelor tiro-paratiroidectomizate și au găsit pe lîngă aceasta, că sîngele și sistemul nervos al acestor animale conțin calciu în cantitate mai mică.

Totuși, cercetările făcute de unul din noi cu Dumitrescu și Nisipescu nu au putut confirma decît pentru unele cazuri rezultatele autorilor americani.

Cei doi autori au mai găsit că animalele tiro-paratiroidectomizate pierd calciul în cantitate mai mare decît martorii. Dar Léopold și Reus, la un animal cu paratiroidectomie parțială, au găsit o retenție de calciu.

Acești autori, efectuînd analiza chimică a oaselor puilor de șobolani paratiroidectomizați, le-au găsit mai sărace în calciu decît ale martorilor. La animalele adulte, se întîmplă mai degrabă contrariul. Totuși și la acestea se găsește o diferență, în raport cu martorii, în ceea ce privește proporția calciului din oase și din părțile moi.

Acești autori remarcă pe drept cuvînt că o cantitate mai mare de calciu găsită în oasele animalelor paratiroidectomizate nu exclude posibilitatea scăderii calciului ionizat.

Faptele de mai sus ar pleda pentru existența unei influențe a paratiroidelor asupra nutriției țesutului osos, influență exercitată probabil prin mijlocirea unei modificări în metabolismul calciului.

O altă glandă a atras atenția în patogenia osteomalaciei. Voim să vorbim despre *ovar*. Fehling (54) este acela care, găsind că prin castrație se vindecă osteomalacia, a emis părerea că, acest sindrom ar fi consecința unui reflex cu punct de plecare ovarian, datorită căruia se produce la nivelul osului hiperemie pasivă cu acumulare de acid carbonic și decalcificare.

Această ipoteză este neîntemeiată.

Totuși, teoria ovariană a rămas în picioare, căci se sprijină pe un oarecare număr de fapte a căror importanță nu se poate nesocoti.

Lăsînd la o parte constatările lui Velitz, Rossier care au găsit în ovarele bolnavelor de osteomalacie degenerescența hialină a vaselor, fenomen banal care nu ar putea explica patogenia acestui sindrom, vom reaminti că aprecierea lui Fehling relativă la vindecarea sau ameliorarea osteomalaciei prin castrație a fost confirmată de numeroși autori ca Vinckel, Hoffa, Truzzi, Hoffmeier (55), Schauta (56), Guénot (57), Volkman, Polgar (58), Busche-Haddenhausen (59), Seligman, Fochier etc.

În unele cazuri castrația a rămas fără rezultat, și Hoenicke citează din acest punct de vedere cazurile publicate de Poppe, Kunz, Fuhling, Latzko, Truzzi, Sutugir și Trachtenberg, Löhnlein, Schauta, Morisani, Gusserow.

Mai putem adăuga cazul descris de Gramer (60). Frenkel și Schuller au tratat cu succes un caz de osteomalacie cu lapte de capră castrată.

Oricum ar fi, influența favorabilă a castrației într-un mare număr de cazuri nu ar putea fi contestată, iar statisticile publicate de unii autori demonstrează aceasta suficient.

Astfel Polgar a observat 6 vindecări din 7 cazuri, Busche Haddenhausen 3 vindecări din 6 cazuri, și Truzzi 82 vindecări din 97 de cazuri.

Pe de altă parte, se cunoaște influența castrației asupra osificării endocondrale.

Cînd această operație se practică la o vîrstă fragedă, la animal ca și la om, se observă o persistență îndelungată a cartilajului de conjugare cu prelungirea duratei creșterii, de unde gigantismul care se observă în asemenea cazuri.

În aceeaşi ordine de idei se cuvine să reamintim faptul interesant care rezultă dintr-o statistică a lui Sternberg (61). Pînă la vîrsta de 40 de ani, proporția cazurilor de acromegalie este aproape aceeași pentru ambele sexe. Dimpotrivă, după 40 de ani, numărul de femei acromegale este dublu față de al bărbaților suferind de același sindrom.

Pe la această epocă începe adesea menopauza, ceea ce înseamnă că *insuficiența ovariană constituie o predispoziție la acromegalie* (Parhon și Goldstein (62)).

În sfîrșit, studiul schimburilor de nutriție după castrare sau sub influența opoterapiei ovariene poate să ne indice cauza, cel puțin pînă la un oarecare punct, a acțiunii ovarului asupra osteogenezei.

Astfel, cercetările lui Curratullo și Tarulli (63), precum și cele ale lui Gomez (64) duc la concluzia că ablația ovarelor determină retenția fosforului în organism.

Prinzani, Mosse și Oulié au găsit modificări în eliminarea acidului fosforic în urina femelelor castrate.

Trebuie totuși să spunem că Lambert nu a confirmat rezultatele acestea și că Folak și Schultz, Lutje (65), Neumann și Vas, dozînd acidul fosforic în urina și fecalele femelelor castrate, au obținut de asemenea rezultate negative.

Problema necesită noi cercetări, și ținem să observăm aici că ovarul fiind o glandă cu funcție mai mult sau mai puțin periodică, rezultatele pot să varieze de la un observator la celălalt după starea funcțională a ovarului în momentul operației. În cercetările de acest gen va trebui să se țină seamă de această observație și va trebui să se studieze din punct de vedere histologic (și chiar fiziologic) starea ovarului extirpat.

Poate se va ajunge în acest fel să se găsească cauza divergenței rezultatelor obținute de experimentatori.

Cu privire la calciu, Neumann și Vas, Senator (66), unul din noi cu Papinian au notat eliminarea lui exagerată sub influența opoterapiei ovariene, iar Goldtwaith, Painter și Osgood, studiind schimburile nutritive la o tînără suferind de osteomalacie, au observat o importantă retenție de calciu sub influența castrației, operație care a avut în cazul lor, ca și în multe alte cazuri, o influență din cele mai favorabile.

Vom adăuga că Hoenicke nu admite participarea alterațiilor ovariene în patogenia osteomalaciei, cu toate că nu contestă influența favorabilă a castrației în unele cazuri.

Această influență trebuie căutată în tot cazul în restabilirea echilibrului fosforului și calciului în organism; funcționarea normală sau poate exagerată a ovarului constituie probabil, după cele ce am spus mai sus, o piedică în plus la menținerea acestui echilibru cînd și alți factori contribuie să-l rupă.

Printre obiecțiile pe care Hoenicke le aduce teoriei ovariene a osteomalaciei, găsim de asemenea prezența osteomalaciei la sexul masculin.

Dar această obiecție poate fi combătută, căci se poate presupune că rolul jucat de ovare în osteomalacia feminină este îndeplinit de testicule în sindromul osteomalacic al sexului masculin.

Influența testiculului asupra osteogenezei este astăzi un fapt bine stabilit. În adevăr, la bărbat, studiile lui Lortet (67), Rollet, Ecker, Becker (68), Pelikan (69), Merschejewschi, Pittard (70), precum și cercetările experimentale ale lui Selheim (71), Briau, Pirsche au arătat că, extirparea testiculelor la tineri duce la persistența prelungită a cartilajului de conjugare și prin aceasta la o creștere exagerată în înălțime.

Invers, cercetările lui Dor, Maisoneuve (72), lui Parhon și Marbé (73) precum și ale lui Menziols (74) tind să arate că injecțiile cu extract testicular duc la încetinirea creșterii.

Ar fi interesant de cunoscut influența castrației testiculare asupra schimburilor fosforului și ale calciului. Dar asupra acestui punct nu avem date precise.

Unele fapte recente ridică problema rolului posibil al glandelor suprarenale în osteomalacie. Mai ales că Bossi și alți cercetători au obținut rezultate bune prin tratamentul cu adrenalină.

Bernard, într-o lucrare recentă citează 20 de vindecări sau ameliorări (obținute de Bossi, Tanturi, Reinhardt, Mangiagalli, Merletti și Angelli, Rocchini, Gatelli, Gregoria, Engländer, Kuliga) față de 15 insuccese (ale lui Velitz, Englemann, Lovrigh, Kubiny, Bauman, Puppel (75), Neu, Mangiagalli, Arcangeli, Ferroni, Stoker).

Influența salutară a aceluiași tratament în rahitism, sindrom ale cărui afinități cu osteomalacia le-am văzut, constituie un alt fapt în favoarea intervenției glandelor suprarenale în nutriția țesutului osos.

De asemenea infantilismul suprarenal descris de Morlat ar putea să fie invocat.

În domeniul faptelor experimentale vom reaminti că Bossi, prin extirparea suprarenalei a obținut o decalcifiere osoasă de partea operată, destul de pronunțată pentru a putea fi văzută pe radiografii.

Dar Salda (76), Silvestri și Tossatti (77) nu au putut confirma aceste rezultate.

În ceea ce privește acțiunea adrenalinei asupra calciului, ea ar avea după Quest mai degrabă o acțiune favorizantă pentru eliminarea lui.

În sfîrșit, Carnot și Slavu au găsit că tratamentul cu adrenalină accelerează vindecarea fracturilor experimentale.

Unele fenomene osteomalacice ar putea poate să aibă vreun raport cu hipofiza.

Într-un caz de acromegalie, raportat de Broca, calcaneul era atît de moale că se lăsa turtit la apăsarea cu degetul. Hutchinson găsește într-un alt caz o osteoporoză pronunțată a întregului schelet, și același fenomen exista în cazul observat de Prejbeanu (78); analiza chimică a arătat de altfel în acest caz, o scădere considerabilă a sărurilor minerale.

Relațiile hipofizei cu acromegalia și gigantismul sînt de altfel motive suficiente pentru a invoca intervenția acestei glande în fenomenele de osteogeneză.

Vom reaminti că dacă, în gigantism și acromegalie creșterea exagerată este foarte probabil în legătură cu modificările hipofizei, s-au observat și cazuri de infantilism, ca cel descris de Nazari (79) în raport tot cu leziunile hipofizei.

Cercetările experimentale vorbesc de asemenea în favoarea intervenției hipofizei în fenomenele de osteogeneză, cu toate că nu sînt totdeauna concordante.

Vom spune mai întîi că mai mulți autori, cum sînt Caselli, Fichera (80), Aschner (81), Ascoli și Legnani (82), au putut observa o oprire sau o încetinire a creșterii în urma extirpării hipofizei, că Massay a observat importante deformări osoase la cîini tineri tratați cu un ser hipofizo-toxic și că Cerletti, Lewandowski au observat o accelerare a creșterii la animalele tratate cu extract hipofizar.

Cercetările asupra influenței exercitată de hipofiză în metabolismul fosforului și al calciului, ar putea să ne explice pînă la un oarecare punct acțiunea acestei glande asupra țesutului osos. Narboutte (83), după extirparea hipofizei găsește o pierdere exagerată de fosfor.

Pe de altă parte, Moraczewski a observat retenția acestui element sub influența opoterapiei hipofizare. Malcolm (84) a constatat și el retenția fosforului sub influența porțiunii glandulare a hipofizei, în timp ce sub influența lobului zis nervos se observă, mai întîi, o eliminare exagerată a fosforului, urmată apoi de o fază de retenție.

Dimpotrivă, Schiff și Thompson cu Johnson (85) au observat eliminarea fosforului exagerată sub influența opoterapiei hipofizare.

În ceea ce privește calciul, Moraczewski a găsit retenția lui sub influența tratamentului hipofizar, în timp ce Malcolm a observat că se elimină în chip exagerat atît sub acțiunea lobului glandular cît și sub aceea a lobului nervos. După Malcolm, extractul glandular ar avea aceeași acțiune asupra magneziului, în timp ce influența lobului posterior ar fi slabă sau nulă.

Mocchi (86) a publicat rezultatul cercetărilor sale asupra metabolismului azotului, al fosforului și al calciului la animalele tratate cu injecții de extract hipofizar.

A găsit o eliminare puțin importantă de azot dar o eliminare mult mai mare de fosfor și calciu. Aceste ultime două elemente fiind excretate în aceeași proporție ca și în țesutul osos, se poate admite că pierderea lor se datorește demineralizării țesutului osos.

Existența unei osteomalacii infantile, raporturile osteomalaciei cu rahitismul și faptul că unii autori au învinuit *timusul* în patogenia acestui din urmă sindrom ne fac să vorbim de rolul timusului în fenomenele osteogenetice.

Cunoștințele pe care le avem din acest punct de vedere sînt de ordin experimental.

Astfel Tarulli și Lomonaco (87), Ghica (88), Basch (89), Lucien și Parisot (90), Klose și Vogt au observat o întîrziere în dezvoltare la animalele etimizate, o stare osteoporotică și au notat și întîrzierea în consolidarea fracturilor, practicate la aceleași animale.

Dimpotrivă, Langerhans și Saveliew (91), precum și Carbone (92) au obținut rezultate negative din punct de vedere al creșterii. Charrin (93) și Ostrowski, prin tratament parenteral prelungit cu extracte timice, au observat deformări costale analoge cu acelea semnalate de Bouchard, la tinere, în momentul în care timusul își termină involuția fiziologică.

Vom adăuga, după Basch, că extirparea timusului determină o pierdere exagerată de CaO, care este împiedicată prin implantarea intraperitoneală, a acestui organ. Sinhuber nu a confirmat acest rezultat.

Alte glande mai intervin probabil de asemenea în nutriția țesutului osos.

Ne putem gîndi la pancreas, glandă care din mai multe puncte de vedere pare antagonistă tiroidei și care, după Falta (94), ar exercita o acțiune de protecție asupra fosforului din organism.

Dar nu posedăm fapte sigure care să poată să ne dovedească acest rol.

Terminăm aici analiza faptelor dovedind acțiunea glandelor endocrine asupra nutriției osoase și rolul tulburărilor lor în patogenia osteomalaciei.

Se poate admite provizoriu că mai multe din aceste glande intervin izolat sau în același timp în producerea acestui sindrom, dar rolul alterațiilor tiroidiene ne pare cel mai bine fixat.

Alături de teoria glandulară a osteomalaciei este locul să cităm teoria infecțioasă.

Zurn, Kehrer, Henning au bănuit originea infecțioasă a osteomalaciei găsind unele microorganisme în măduva osoasă. Petrone (95) ar fi găsit în sîngele și măduva acestor bolnavi microbul nitrificant al lui Winogradski și susține că a putut să determine un proces analog cu cel al osteomalaciei, inoculînd acest microb intravenos la cîini.

Acest microb producea acid nitros, care ar duce la decalficierea oaselor. Același autor găsise acidul nitros în urina bolnavilor de osteomalacie.

Seligman, Bertz și Lohlein au admis, fără probe, teoria infecțioasă a osteomalaciei.

Arcangelli (96) a reluat aceeași teorie pe baza endemiei osteomalacice *din Lazio*.

Morpurgo observă o epidemie de osteomalacie la niște șobolani albi și reușește să izoleze un diplococ ale cărui culturi inoculate au dat boala unor șobolani albi dar nu și iepurilor, cobailor etc. A produs de asemenea rahitismul prin injecția acestui microb la animale tinere și consideră ambele afecțiuni ca echivalente din punct de vedere etiologic.

Charrin și Noussu (97) au reușit să îmbolnăvească animale prin coabitarea cu altele osteomalacice sau prin inoculare cu măduva acestora din urmă.

Pécaud (98) a izbutit să izoleze un diplococ din măduva osoasă și din alte organe ale cailor osteomalacici.

În sfîrșit, Arcangelli și Fiocca au izolat diplococul în cazuri de osteomalacie umană.

Nazari (99), Binaghi (100), Stefanelli și Lévi (101) au descoperit de asemenea un micrococ în sînge, măduvă osoasă, urină etc.

În cazul cretinei noastre cu tetanie latentă și osteomalacie cercetarea microbilor în sînge a rămas negativă.

Nu vrem să contestăm posibilitatea unei osteomalacii infecțioase în unele cazuri.

Împreună cu alți autori vom admite că osteomalacia reprezintă sindromul decalcifierii osoase, oricare ar fi cauza acesteia.

Vom reaminti aici că Hanot, examinînd secțiuni de os provenite de la cazul de osteomalacie pe care l-a publicat cu Bouley (102) în 1874, consideră rațional de a-l denumi osteomielită sifilitică. În cel publicat cu Gastout (103), era vorba de un epiteliom tubulat, generalizat la toate oasele și care dăduse de altfel și metastaze în ficat.

Teoria discrazică prin tulburări glandulare și teoria infecțioasă nu sînt de altfel de neîmpăcat. Infecțiile pot să acționeze nu numai în mod direct, ci și modificînd funcția glandelor endocrine.

Trebuie să spunem aici că în unul din cele două cazuri ale lui Stefanelli și Lévi bolnava avea o hipertrofie a corpului tiroid precum și alte fenomene basedowiene. Tiroida nu a fost examinată histologic.

Dar care este mecanismul intim care produce osteomalacia?

Tulburările glandulare ca și bolile infecțioase pot să acționeze prin mecanisme deosebite.

Ne putem gîndi la o modificare a mediului intern care modifică metabolismul calciului, exagerînd dezasimilarea, inhibînd asimilarea, sau producînd aceste tulburări în același timp.

Ne mai putem încă gîndi la o acțiune indirectă, tulburarea glandulară producînd, de exemplu, o reacție specială a măduvei osoase, proliferarea osteoclastelor, care la rîndul ei ar determina, printr-un mecanism greu de precizat, decalcificarea osoasă.

În ipoteza unei osteomalacii infecţioase, agentul patogen ar putea să acţioneze şi el prin acest ultim mecanism, sau reacţia medulară ar putea să fie secundară modificărilor glandulare determinate de microb sau de toxinele lui.

Ne mai putem gîndi la intervenţia într-o oarecare măsură a tulburărilor sistemului nervos, mai ales a modificărilor vasomotorii, putînd fi şi ele de altfel secundare alteraţiilor glandulare sau determinînd ele însile aceste alteraţii.

Osteo-atropatiile tabesului şi ale siringomieliei arată importanţa sistemului nervos în troficitatea oaselor. Resorbţia falangelor în unele forme de siringomielie, fracturile spontane în tabes vorbesc în acelaşi sens.

Din punct de vedere microscopic oasele alterate ale tabeticilor prezintă o lărgire a canalelor Havers datorită, după părerea lui Déjèrine, unei decalcificări a spaţiilor osoase din vecinătatea lor care ar fi secundară unor leziuni ale osteoplastelor.

Măduva osoasă suferă în acelaşi timp o transformare embrionară şi umple cu celulele ei mici canalele Havers (Richet 1884).

Din punct de vedere chimic, Regnard a găsit o scădere însemnată a substanţei minerale a oaselor care nu mai formează decît 24%. Substanţele organice sînt dimpotrivă în creştere.

Scăderea sărurilor minerale afectează mai ales fosfaţii care nu se mai găsesc decît în cantitate de 10% în loc de 50%.

După cum se vede, aceste alteraţii microscopice şi chimice reamintesc destul de bine pe acele care se găsesc în osteomalacie.

Este drept că în aceste cazuri de tabes cu tulburări osoase atît de accentuate, ar fi interesant să se cunoască starea glandelor cu secreţie internă ale căror alteraţii ar putea să aibă partea lor în patogenia acestor tulburări.

Vom mai cita aici cercetările lui Magni (104), precum şi ale lui Billard şi Billet care au găsit modificări în dimensiunile şi greutatea oaselor membrelor după lungirea sau smulgerea nervilor respectivi.



Înainte de a termina am vrea să spunem cîteva cuvinte despre fenomenele de tetanie latentă prezentate de prima bolnavă.

Aceste fenomene trebuie să fie în raport, după părerea noastră, cu faptul că chirurgul a scos foarte probabil, în acelaşi timp cu cea mai mare parte din tumoare şi paratiroidele.

Poate cel puţin una a rămas la locul ei, ceea ce putea explica starea latentă a tetaniei, cu toate că la necropsie nu a fost cu putinţă de a regăsi nici o paratiroidă.

Mai poate interveni şi insuficienţa tiroidiană cronică preexistentă şi cea post operatorie.

Or, experienţele lui Vassale şi Generalli (105), precum şi ale lui Lusena (106) au arătat că fenomenele tetanice sînt mai

pronunțate la animalele tiro-paratiroidectomizate decît la acele care au suferit numai singură paratiroidectomia.

Se pare că, din mai multe puncte de vedere ar exista un antagonism între tiroidă și paratiroide.

Un alt fapt interesant de semnalat este eficacitatea tratamentului cu clorură de calciu la aceeași bolnavă.

Clorura de calciu (4 g pe zi) a făcut să scadă excitabilitatea galvanică neuromusculară iar oprirea tratamentului a fost urmată de creșterea excitabilității.

Acest fapt confirmă acțiunea sedativă a sărurilor de calciu în tetanie, fapt stabilit mai întîi de Netter (107) în tetania infantilă și de unul din noi cu Urechia în tetania experimentală a animalelor tiro-paratiroidectomizate.

Alți autori, ca Risel (108) din punct de vedere clinic, Mac Callum și Voegtelin prin cercetări experimentale, au confirmat aceste fapte și ultimul pretinde chiar că tratamentul prin săruri de calciu sau de *magneziu* este suficient pentru a vindeca complet tetania paratireoprivă.

Mai trebuie să adăugăm că într-un caz de tetanie cronică din serviciul unuia din noi, administrarea clorurei de calciu nu a produs nici o ameliorare.

Trebuie oare să se considere tetania, precum crede Silvestri, ca fiind produsă de carența de calciu a sistemului nervos?

Se pare în adevăr că paratiroidele intervin în metabolismul acestui element și precum am spus, Mac Callum și Voegtelin au găsit că centrii nervoși ai cîinilor tiro-paratiroidectomizați conțin mai puțin calciu decît ai martorilor.

Dar cercetările ulterioare pe care unul din noi le-a făcut cu Dumitrescu și Nisipescu au dus la concluzia că această scădere nu poate fi afirmată în toate cazurile.

Pe lîngă acestea, se mai poate găsi o scădere a calciului în creier, în alte stări, ca de exemplu în inaniție, fără ca animalele să prezinte fenomene convulsive.

Se poate deci trage concluzia, ca și Mac Callum și Voegtelin, că scăderea calciului cerebral cînd există, produce hiperexcitabilitatea centrilor nervoși, dar că în declanșarea tetaniei mai intervin și alți factori. Din acest punct de vedere vom reaminti că Mac Callum și Voegtelin au găsit că animalele tiro-paratiroidectomizate elimină mai mult amoniac prin urinele lor decît cele normale.

Ott (109) este de părere că paratiroidele neutralizează o substanță albuminoidă toxică. Lipsa acestei neutralizări ar produce tetania animalelor paratireoprive. De asemenea calciul din centrii nervoși poate să varieze atît cantitativ, cît și ca formă fizico-chimică. Aceste variații pot să influențeze fenomenele care se petrec în centrii nervoși. Problema este obscură și greu de studiat și din acest punct de vedere. Ne mulțumim numai să o semnalăm la rîndul nostru, ca și Léopold și Reus.

К ВОПРОСУ О РАЗМЯГЧЕНИИ КОСТЕЙ В ЕГО СООТНОШЕНИЯХ С АЛЬТЕРАТИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор проводит обширный обзор размягчения костей с эндокринологической точки зрения по случаю опубликоваиия 3 лично наблюдавшихся им случаев больных с этим синдромом.

В первом случае речь идет о больной кретинизмом с зобом, подвергнутой операции тиреоидэктомии, у которой наблюдались явления скрытой тетании, а в остальных 2 случаях существовали значительные поражения щитовидной железы.

Приводятся затем из литературы многочисленные случаи сочетания размягчения костей и сколиоза (автор считает сколиоз проявлением размягчения позвоиочиика) с базедовой болезнью.

Упоминаются и случаи, в которых эта болезнь костей существовала одновременно с другими заболеваниями щитовидной железы, как зоб, струмит.

Приводятся исследования Геникэ, из которых видио, что размягчение костей почти всегда сопровождается расстройствами щитовидной железы (29 из 33 случаев).

Автор считает, что костное заболевание вызывается измеиеиием функции щитовидной железы. Рассматриваются также результаты, полученные при лечении препаратами щитовидной железы в срастании переломов.

Аиализируя механизм влияния секреции щитовидной железы на костную систему, автор упоминает действие этой секреции на кальциевый и фосфорный обмены. Он приходит к выводу, что для того чтобы поддерживать его в пределах нормы, секреция щитовидной железы должна быть оптимальной.

Рассматривается также роль околощитовидных желез в патогенезе размягчения костей в связи с обменом кальция. Приводятся клинические факты.

Отмечается также возможное влияние яичников, семенников, надпочечников, гипофиза, поджелудочиой железы, нервной системы, инфекций.

Автор считает, что в патогенезе размягчения костей принимает участие изменение внутренней среды, усиливающее диссимиляцию или снижающее ассимиляцию кальция, возможно, посредством разрастания остеокластов (по-видимому, вызывающих декальцификацию). Участие нервной системы, возможно, проявляется в сосудодвигательных расстройствах, обусловленных непосредственно или через эндокринные железы.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'OSTÉOMALACIE DANS SES RAPPORTS AVEC LES ALTÉRATIONS DES GLANDES ENDOCRINES

RÉSUMÉ

L'auteur fait une ample étude de l'ostéomalacie, au point de vue endocrinologique, à l'occasion de la publication de trois observations de malades qui accusaient ce syndrome.

Il s'agit, dans la première observation, d'une crétine goitreuse qui avait subi une thyroïdectomie et qui accusait aussi des phénomènes de tétanie latente ; dans les autres, il s'agissait d'importantes lésions de la glande thyroïde.

Sont cités ensuite de nombreux cas de la littérature, caractérisés par une coexistence de l'ostéomalacie ou de la scoliose (considérée comme l'expression d'une ostéomalacie vertébrale) avec la maladie de Basedow.

On mentionne aussi des cas dans lesquels cette maladie osseuse a coexisté avec d'autres affections thyroïdiennes, tels le goitre, les thyroïdites.

On cite les recherches de Hoenicke, dont il ressort que l'ostéomalacie s'accompagne presque constamment de troubles thyroïdiens (29 cas sur 33).

L'auteur considère que l'affection osseuse est provoquée par des troubles de la fonction thyroïdienne. Il analyse également les résultats du traitement thyroïdien dans la consolidation des fractures.

L'auteur analyse le mécanisme d'action de la sécrétion thyroïdienne sur le système osseux et mentionne son action sur le métabolisme du calcium et du phosphore. Il aboutit à la conclusion que, pour maintenir ce dernier à un niveau normal, un optimum de sécrétion thyroïdienne est nécessaire.

On traite également du rôle des glandes parathyroïdes dans la pathogénie de l'ostéomalacie, rôle qui est mis en évidence par d'importans faits cliniques, ainsi que par le rapport de ces organes avec le métabolisme du calcium.

On mentionne l'influence possible des ovaires, des testicules, des surrénales, de l'hypophyse, du pancréas, ainsi que des agents infectieux et du système nerveux.

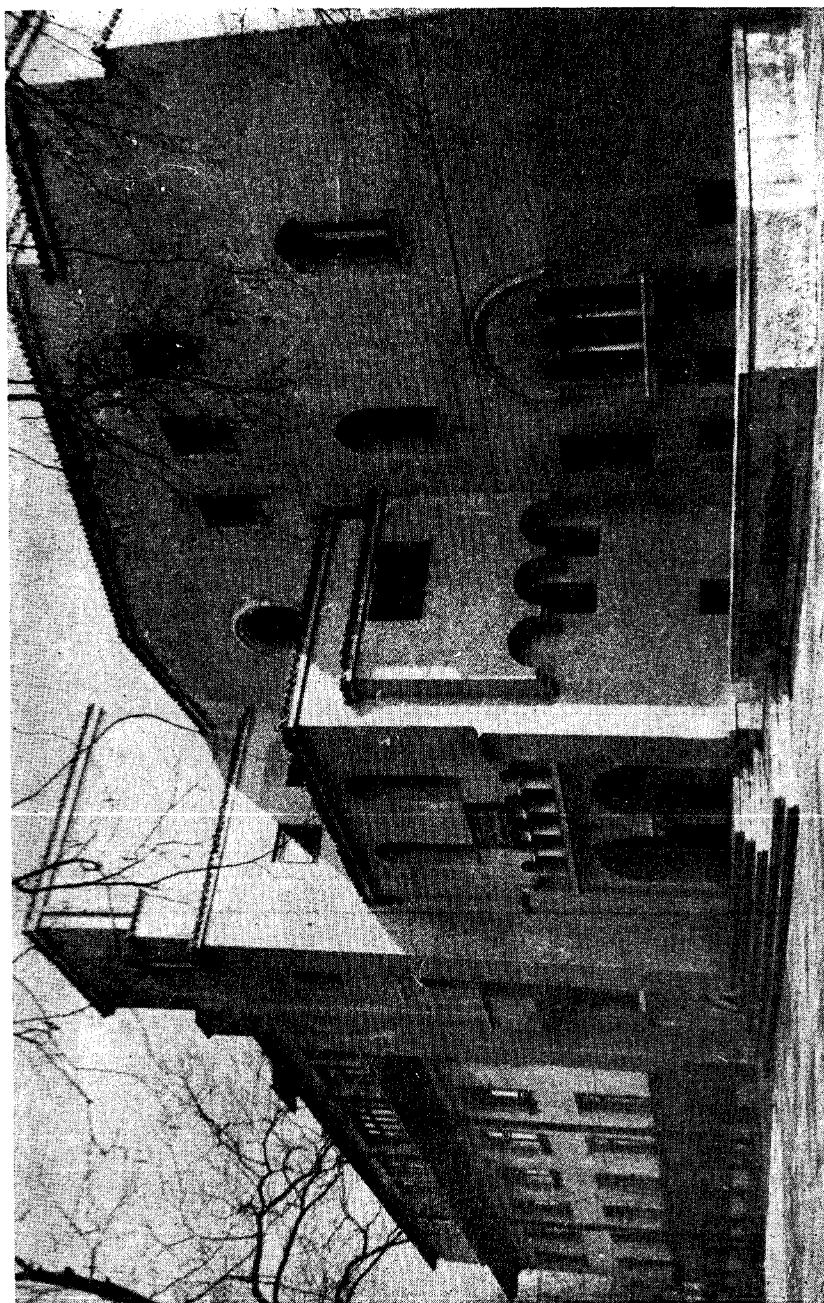
L'auteur considère que, dans la pathogénie de l'ostéomalacie, une modification du milieu interne intervient, qui exagère la désassimilation ou diminue l'assimilation du calcium, peut-être indirectement, par prolifération des ostéoclastes (qui produiraient la décalcification). Le système nerveux interviendrait par des troubles vaso-moteurs, déterminés directement, ou encore par l'intermédiaire des glandes endocrines.

BIBLIOGRAFIE

1. Parhon și Minea, Rev. șt. med., 1907, nr. 1.
2. Parhon și Jianu, Nouv. Icon. Salpêtrière, 1909, nr. 1.
3. Köppen, Neurol. Zbl., 1892, vol. XI.

4. Recklinghausen, Virchow's Z., 1891.
5. Hämig, Arch. Klin. Chir., 1897, t. LV.
6. Moebius, *Über Kombination von Osteomalacie mit Sympt. des Morbus Basedow und der Myxoedem*, Göttingen, 1895.
7. Latzko, Jahrb. Psych., 1901, vol. XX.
8. Hirschl, Jahrb. Psych., 1901.
9. Hofmeier, Zbl. Gynek., 1891.
10. Hoenicke, *Über das Wesen der Osteomalacie*, Halle, 1905.
11. Talot et Sarvonat, Rev. med., 1906, nr. 8.
12. L. Dubreuil-Chambardel, Province médicale, 25 mai 1907.
13. Senator, Berl. Klin. Wschr., 1897, nr. 6—7.
14. Pommer, *Untersuchungen über Osteomal.*, Leipzig, 1885.
15. Wulff, Petesb. Med. Wschr., 1882.
16. Sternberg, Wien. Klin. Wschr., 1891, nr. 26.
17. Hoenicke, Berliner Klin. Wschr., 1904, nr. 44.
18. Poncet et Mayet, Ac. de med., 12 iun. 1900, p. 629
19. Fochier, Lyon méd., 1879.
20. Mondau, Soc. sci. méd. Lyon, 1877.
21. Chabalier, Lyon méd., 1890.
22. Gayet et Bonnet, Rev. Chir., 1901.
23. Courmont et Paviot, Soc. méd. hôp., lyon, 1902.
24. Haberkant, Arch. psyh., 1909, fasc. 1.
25. C. I. Parhon et M. Goldstein, *Les sécrétions internes*, Paris, 1909.
26. Révillod, Correspondenz Blatt für Schweiz. Aerzte, 1895, p. 400
27. Allara, *Der Kretinismus*, Leipzig, 1894.
28. Holmgreen, Sem. méd., 1906.
29. G. Gauthier, Lyon méd., 27 iun şi 4 iul 1897.
30. Reclus, Arch. gén. de méd., 1898, t. II.
31. Follet, Echo méd. nord., 29 iun 1899.
32. Féria, Gazz. med. Torino, 1899, nr. 24.
33. — Presse méd., 15 nov., 1899, p. 296.
34. Dejace, Méd. mod., 8 nov., 1899.
35. Ser, *La médication thyroïdienne dans le retard des consolidations des fractures*, teză, Lyon, 1900.
36. Chapelier, *De la thyroïdine dans les retards de consolidation*, 1900, teză, Lyon 1900.
37. G. Gauthier, *Les médications thyroïdiennes*, Paris, 1902.
38. Bayon, Neurol. Zbl., 1903, nr. 22.
39. Pizzolini, La Sperimentale, 1903, vol. VII, fasc. 2.
40. Ross, Physiol., 1895—1896, vol. XXI.
41. Moraczewski, Klin. Med., 1901, nr. 43.
42. Hanshalter et Guérin, Rev. mal. enfance, mai, 1902.
43. Parhon şi Papinian. *Notă relativă la acţiunea corpului tiroid în asimilarea şi dezasimilarea calciului*, Rom. med., 1904, nr. 11—12.
44. Silvestri et Tossatti, Gazzetta degli Ospedagli e delle Cliniche, 1907, p. 1067.
45. Nisipescu, *Contribuţii la studiul patogeniei epilepsiei. Schimburile nutritive în epilepsie*, teză, Bucureşti, 1908.
46. Scordo et Franchini, Riv. sperim. fren., 1907.
47. Scholtz, *Klinische und Anatomische Untersuchungen über den Kretinismus* Berlin, 1906.
48. Léopold et Reus, Wien. Klin. Wschr., 1908, nr. 35.
49. Canal, Gazzeta degli Ospedagli e delle Cliniche, 1909.
50. Morel, Soc. C. R. Biol., 1909, t. LXVII, p. 780.
51. — C. R. Soc. Biol., 1910, nr. 4, p. 163.
52. C. I. Parhon et M. Goldstein, Rev. Neurol., 1908, nr. 1.
53. Mac Callum et Voegtelin, J. exp. Med., 1909, p. 1
54. Fehling, Arch. Gynekol., 1888, t. XXXII.
55. Hoffmeier, Zbl. Gynekol., 1891.
56. Schauta, Wien. Klin. Wschr., 1890.

57. Guénot, Bull. Acad. méd., 1889, t. XXII.
58. Polgar, Arch. Gynekol., 1893, vol. 49.
59. Busche-Haddenhausen, Arch. Gynekol., 1895, vol. 49.
60. Gramer, Münch. Med. Wschr., 1908, p. 2205.
61. Sternberg, *Die Akromegalie,* Berlin, 1887, p. 42.
62. C. I. Parhon et M. Goldstein, *Les sécrétions internes,* Paris, 1909.
63. Curratullo et Tarulli, Boll. Acad. med. Roma, 1896.
64. Gomez, *De l'opothérapie ovarienne,* teză, Paris, 1898.
65. Lutje, Arch. exp. Path. Pharmak., 1902, vol. XLVIII.
66. Senator, Berl. Klin. Wschr., 1897, nr. 5.
67. Lortet, Arch. Anthropol. crimin., Lyon, 1896, p. 361.
68. Becker, Arch. Anat., 1899.
69. Pelikan, *Gerichtlich Medizinische Untersuchungen über das. Skophzendthum in Russland,* Giessen, 1876.
70. Pittard, *La castration chez l'homme et les modifications qu'elle apporte. Anthropologie de la Roumanie. Les Skopzys.,* Bull. Soc. Scien. (Bucureşti), 1903.
71. Selheim, Beitr. Geburtshilfe, 1899, t. II.
72. Maisoneuve, *Contribution à l'étude de l'opothérapie orchitique. Recherches exp. sur le développement du squelette,* teză, Lyon, 1903—1904.
73. Parhon et Marbé, Rev. şt. med., 1905, nr. 7.
74. Menziols, *Les effets de la spermine sur le développement du squelette,* teză, Lyon, 1905.
75. Puppel, Zbl. Gynek., 7 dec. 1907.
76. Salda, La Ginecologia, 15 oct. 1908.
77. Silvestri et Tossatti, Rif. med., 23 aug. 1909.
78. Prejbeanu, *L'hypophyse dans l'acromégalie,* teză, Paris, 1909.
79. Nazari, Riv. Sperim. Fren., 1906.
80. Fichera, La sperimentale, 1905, nr. 6.
81. Aschner, *3. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie,* Berlin, 30 mar.—2 apr. 1901.
82. Ascoli et Legnani, Boll. Soc. med. chir. Pavia., 1910, vol. 24.
83. Narboutte, *L'hypophyse cérébrale et sa signification pour l'organisme,* St. Petersburg, 1903.
84. Malcolm, Physiol., 1906, vol. 30, p. 88.
85. Thompson a. Johnson, J. Physiol., 1906, vol. 13, p. 189.
86. Mocchi, Riv. patol. nerv. ment., 1910, fasc. 8.
87. Tarulli et Lomonaco, Boll., Acad. med. Roma, 1897—1898, vol. XXIII, p. 31.
88. Ghica, *Étude sur le thymus,* teză, Paris, 1901.
89. Basch, Jahrb. Kinderheilkunde, 1909, vol. LXIV, caiet 2.
90. Lucien et Parisot, C. R. Soc. Biol., 1909.
91. Langerhans u. Saveliew, Arch. Anat. Physiol., 1893, vol. CXXXIV, caiet 2, p. 344.
92. Carbone, G. Accad. Med. Torino, 1897, p. 561.
93. Charrin, *Poisons de l'organisme,* Paris, 1894, p. 88.
94. Falta, Presse méd., 1909.
95. Petrone, Rif. med., 5 aug. 1892.
96. Arcangelli, Clin. Ostret., 1907, an. IX, fasc. XV.
97. Charrin et Noussu, C. R. Soc. Biol., 7 mai 1907
98. Pécaud, Rev. gén. méd., 1904, vol. III, p. 1.
99. Nazari, Policlinico, 1907, p. 624.
100. Binaghi, Policlinico, 1906, fasc. 23.
101. Stefanelli et Lévi, Riv. Clin. med., 1908, an. IX.
102. Hanot et Bouley, Arch. Physiol., 1874.
103. Hanot et Gastout, Soc. méd. Hôp., 6 dec. 1895.
104. Magni, Arch. ital. Biol., 25 oct. 1905.
105. Vassale et Generalli, Boll. Soc. med. chir. Modena, 1897—1898, nr. 7.
106. Lusena, Rev. neurol., 1898.
107. Netter, *Études sur le rôle biologique du calcium,* Paris, 1907.
108. Risel, Arch. Kinderheilkunde, 1908, vol. 48, caiet 3—4, p. 135.
109. Ott, *Leçon d'ouverture du cours de physiologie,* Philadelphia, 1909.



Institutul de endocrinologie „Prof. C. I. Parhon“

III. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA GLANDELOR PARATIROIDE

PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA PATOLOGIEI, FIZIOLOGIEI ȘI BIOLOGIEI GLANDELOR PARATIROIDE *

I.

Intr-un raport prezentat la Congresul din Chișinău m-am ocupat cu patologia, fiziologia și biologia generală a glandei tiroide. Îmi propun să fac în această comunicare același lucru cu privire la paratiroide.

Evident nu voi putea intra aici în toate amănuntele problemei și voi fi obligat să mă limitez la faptele esențiale. Voi face și în acest caz ca studiul fiziologiei și biologiei paratiroidelor să fie precedat de cel al patologiei, căci mai ales aceasta din urmă a contribuit la elucidarea primelor.

Voi spune însă cîteva cuvinte asupra morfologiei și chimiei acestei glande.

Existența paratiroidelor pare sigură pentru toată încrengătura vertebratelor exceptînd peștii la care existența lor nu este încă demonstrată.

Din punct de vedere microscopic aceste organe apar constituite din cordoane sau grămezi celulare în cea mai mare parte cromofobe, uneori ușor bazofile, alteori eozinofile.

Am observat, în unele cazuri, mici foliculi conținînd coloizi.

Rolul esențial în funcția paratiroidiană pare a reveni celulelor principale (sau cromofobe). Cît despre celulele eozinofile numărul lor crește cu vîrsta și semnificația lor este încă obscură.



Paratiroidele conțin ca toate celulele vii substanțe proteice, lipide, hidrocarbonate, săruri, apă, fermenți. Nu vom insista asupra acestor componente.

---

* Raport prezentat la Congresul de endocrinologie de la Oradea, 30 sept. 1928. Publicat în Bulletins Soc. roum. neurol., psychiatr. endocr., 1928, nr. 4.

** Au fost grupate sub acest titlu două lucrări tratînd despre aceleași probleme dar publicate la date diferite și care se completează reciproc.

Trebuie însă să spunem cîteva cuvinte asupra principiului activ, izolat de Bergman și mai ales de Collip prin hidroliza clorhidrică a paratiroidelor.

Este vorba de o substanță proteică distrusă de fermenții proteolitici. Pulberea uscată conține 15,5g % azot.

Substanța activă nu dializează prin membranele de colodiu. Este o pulbere amorfă solubilă în apă în afara punctului izoelectric (pH 4,8—4,0).

În soluțiile acidifiate cu ClNa sau SO_4 $(NH_4)_2$ nu se dizolvă. Se dizolvă în soluțiile alcaline fără prea multe săruri.

Poate fi eliminată complet din soluțiile acide prin semisaturare cu sulfat de amoniu sau saturare cu clorură de sodiu.

Dă următoarele reacții: xantoproteică a biuretului, a ninhidrinei, a lui Hopkins-Cole și a lui Erlich pentru dimetilaminobenzolaldehidă. Reacția pentru hidrații de carbon a lui Molle și reacția cu HCl-orcinol pentru pentoze sînt negative. Conține Fe și S dar nu P.

Substanța uscată prin acid sulfuric dă un precipitat amorf cu acidul picric și picrolonic. Puțin solubilă (0,1 %) în alcool absolut dar destul de solubilă în alcool 80%. Insolubilă în eter, piridină, acetonă.

Fiartă o oră cu acid clorhidric 10% sau cu hidrat de sodiu 5%, se inactivează.

Tripsina și pepsina o inactivează de asemenea din punct de vedere fiziologic.

E precipitată de reactivul tungstic al lui Follin-Wu și Noriz. O unitate fiziologică corespunde la 0,3 mg.

★

Să trecem repede în revistă sindromul a- sau hipoparatiroidian.

Putem realiza ușor la animale (mai ales la cîine și pisică) un asemenea sindrom. Am putut de asemenea să-l observăm la om, spontan sau în urma extirpării gușii cu atingerea paratiroidelor.

Acest sindrom — al tetaniei sau hipoparatiroidian — este caracterizat printr-o creștere importantă a excitabilității neuromusculare atît în domeniul vieții de relație cît și în cel al vieții vegetative.

Această hiperexcitabilitate se observă de asemenea pentru excitațiile mecanice ca și pentru cele electrice și chimice și se traduce din punct de vedere simptomatologic prin parestezii, hipertonie musculară, convulsii tonice și clonice ale mușchilor striați, gastrospasm și mioză.

Dar celelalte sisteme sau aparate sînt de asemenea interesate. Se observă tulburări digestive (anorexie, vărsături, scăderea secreției intestinale și a fermenților), respiratoare (dispnee, polipnee, aritmie respiratoare), circulatoare, scăderea rezistenței la infecții (de pildă la infecțiile conjunctivei).

O atenție specială merită tulburările hematice.

Din punct de vedere morfologic Falta a notat la cîine în timpul crizelor de tetanie o poliglobulie dar în intervalul dintre accese se observă mai degrabă fenomenul opus cu scăderea rezistenței globulare.

Haas, într-un caz de tetanie postoperatoare (la om), a observat scăderea polinuclearelor neutrofile cu creșterea mononuclearelor și eozi-

nofilelor. În primele zile după operație s-a notat o leucopenie globală care ulterior a dispărut.

După Gadella s-a observat, pe de altă parte, în formele grave de tetanie o creștere puțin importantă a vîscozității sîngelui. Se constată de asemenea o ușoară scădere a conductibilității electrice și o scădere notabilă a presiunii osmotice.

Mai mulți autori au semnalat modificări ale reacției (alcaline sau acide) a sîngelui în cazurile de a- sau hipoparatiroidie.

Astfel după Frouin și Marel există o stare de acidoză. După Underhill și Nellans la începutul tetaniei nu există decît cel mult o ușoară modificare a capacității sîngelui de a reține bioxidul de carbon. Dar după această perioadă apare o tendință la scăderea rezervei alcaline. Hastings și Murray găsesc o ușoară scădere a capacității sîngelui de a reține bioxidul de carbon dar concentrația în ioni de hidrogen rămîne normală în plasma cîinilor tiroparatiroidectomizați.

După Salvesen rezerva alcalină scade și eliminarea de acizi crește.

Ege și Henriques găsesc pH-ul scăzut în timpul accesului de tetanie ceea ce concordă cu activitatea musculară intensă. Dimpotrivă, după Wilson, Stearns, Thurlov și Janney, ca și după Turpin se observă alcaloza.

În ceea ce privește modificările constituenților organici ai sîngelui menționăm că Haden și Orr au găsit azotul crescut.

În aceeași ordine de idei am găsit cu Ballif creșterea albuminei sîngelui (8,77 g% la cîinii tiro-paratiroidectomizați față de 7,416 g% la martori).

Burns și Scharpe, Platon și Scharpe au găsit creșterea metilguanidinei în sînge la animalele cu tetanie paratireoprivă. Shauks găsește colina crescută în sîngele cîinilor și pisicilor paratiroidectomizate. Remarcăm creșterea colesterinemiei nu numai la animalele tiro-paratiroidectomizate dar și la cele paratireoprive, după cum am constatat cu Derevici.

În ceea ce privește zahărul, Underhill și Blatherwich au constatat hiperglicemie dar mai tîrziu cu Nellans, primul autor a observat hipoglicemie.

Hadden și Orr nu au constatat modificări ale glicemiei. Am observat același lucru în cercetările ce le-am întreprins cu Derevici.

În ceea ce privește constituenții minerali ai sîngelui, hipocalcemiei îi revine un loc important. Calciul sanguin începe să scadă chiar din primele zile după extirparea paratiroidelor pentru a ajunge la 7, 6, 5 mg% sau chiar mai puțin (normal 10—12 mg%).

După Salvesen tetania apare cînd calciul scade sub 7 mg%. Hipocalcemia a fost constatată de Mac Callum, de mine însumi cu Dumitrescu, de Hastings și Murray, și de toți autorii care s-au ocupat cu această problemă.

După Cruickshank 100 ml sînge normal de cîine conține în medie următoarele cantități de calciu: în plasmă 8,11 mg; în hematii,

1,10 mg; în sîngele total, 9,21 mg, în timp ce în tetanie găsește respectiv 5,26 mg; 0,46 mg și 5,72 mg.

Calciul diferențial din serul normal oscilează între 60 și 70%, în timp ce în tetanie se ridică la 94%.

Fosforul și sulful cresc de asemenea în sînge în tetania experimentală (Hastings și Murray).

Cu Ballif am găsit cloruri 6,14 g‰ la cîinii tiro-paratiroidectomizați față de 6,9 g‰ la martori.

Pe de altă parte, Mac Callum și Voegtelin, Togawa au găsit un exces de amoniu în sînge și urină. În ceea ce privește potasiul și calciul Gross și Underhill au găsit că raportul K/Ca crește grație scăderii calciului, dar cu Cahane am găsit și creșterea potasiului.

Blum susține că raportul $\frac{Na}{Ca}$ crește de asemenea, iar Lucien, Parisot și Richard conchid că raportul:

$$\frac{Na + K}{Ca + Mg} = x$$

crește grație scăderii calciului.

Mai trebuie să adăugăm că cercetările lui Sgobbo și Lamari, Ughete și Mattei, Pfeiffer și Mayer, Launoy tind să arate că toxicitatea sîngelui animalelor paratireoprive este crescută.

Din punct de vedere al modificărilor nutritive vom spune în primul rînd că Labbé și Stévenin nu au găsit că paratiroidele ar influența considerabil metabolismul bazal. Greenwald nu a găsit decît 0,5% azot guanidinic față de azotul total în urina cîinilor paratiroidectomizați.

În ceea ce privește metabolismul hidraților de carbon se pare că sîntem îndreptățiți să conchidem în urma cercetărilor lui Hirschl, Morel, Underhill și Eppinger, Falta și Rudinger, Friedman și Gottesmann că toleranța pentru aceste substanțe este scăzută după scoaterea paratiroidelor. Acest fapt este în concordanță cu scăderea glicogenului hepatic la animalele tiro-paratiroidectomizate observat de Maria Parhon.

Din punct de vedere al metabolismului mineral, trebuie să reținem eliminarea exagerată a magneziului (Cooke) și a calciului (deși acest autor nu o admite).

De asemenea se produc perturbări de termogeneză. Astfel, Ocaranza și Macedo (1922) observă că temperatura scade imediat după tiro-paratiroidectomie pentru a se ridica apoi în mod considerabil în următoarele 24 de ore.

Din punct de vedere anatomo-patologic vom aminti că s-au semnalat alterații, mai ales cromatolitice, în centrii nervoși, hepatice și renale. Reamintim scăderea lipoizilor suprarenali pe care am descris-o cu Marinescu.

Nu vom insista mai mult. Dar vom spune că s-au observat modificări chimice ale organelor și țesuturilor. Astfel Mac Callum a arătat că se produce o scădere a calciului cerebral, lucru pe care l-am putut confirma cel puțin în unele cazuri (mai ales la cîine) cu Dumitrescu.

Palladin și Griliches au găsit creșterea creatinei musculare în tetania guanidinică și paratireoprivă.

Creatina urinară este de asemenea mărită în timp ce creatinina nu este modificată sau este numai puțin crescută.

Din punct de vedere al formelor clinice ale insuficienței paratiroidiene vom spune că unele cazuri, ca cel relatat de Hurst, tind să demonstreze existența unui sindrom de hipoparatiroidie caracterizat prin depresiune, nervozitate, insomnie, tremurături fibrilare, palpitații, tumefacție a feței, lipsa creșterii părului, tendința la scaune frecvente, impotență sexuală, slăbire. Tratamentul tiroidian a agravat acest sindrom care a cedat la tratamentul paratiroidian.

Clark (1920) a descris cazurile a doi copii (în vîrstă de 15 luni și de 2 ani și jumătate) prezentînd idioție, depresiune, secuse fibrilare ale mușchilor scheletici, mișcări bruște în membre, convulsii, tulburări de echilibru, care s-au ameliorat considerabil în urma tratamentului paratiroidian.

Autorii le consideră exemple de tetanie paratiroidiană și le apropie de simptomele descrise de Paton și Findlay la animalele tiroparatiroidectomizate.

La unele animale, ca de pildă la șobolan, s-a putut obține o insuficiență paratiroidiană cronică.

În astfel de cazuri fenomenele pe care le-am trecut în revistă cu prilejul tetaniei acute (sau subacute) sînt mai atenuate.

În schimb se observă tulburări trofice caracterizate mai ales prin alterații dentare (mai ales ale smalțului), ca și prin prezența unei duble cataracte și prin căderea părului. Astfel de fenomene s-au putut observa în tetania cronică la om.

Trebuie să reamintim acum principalele concepții asupra patogeniei tetaniei paratireoprive, problema fiind foarte importantă cînd este vorba de a înțelege rolul care revine acestei glande în organism.

Trei ipoteze de ordin general, cu privire la această patogenie, sînt susținute de diferiți cercetători.

Conform primei ipoteze tetania este consecința unei intoxicații. Mai multe fapte au fost aduse în sprijinul acestui mod de a vedea problema. S-au observat astfel bunele rezultate ale injecțiilor de sînge de la animalele normale. Dar aceste rezultate pot fi și interpretate ca fiind consecința introducerii în organism o dată cu sîngele animalului normal a hormonului paratiroidian.

S-au invocat și bunele rezultate ale sîngerării. Dar se poate ca această intervenție să producă o trecere de calciu de la țesuturi în sînge. Swingle și Wenner au demonstrat într-adevăr creșterea calciului sanguin după o sîngerare masivă.

Dar mai importante ne par faptele privind agravarea simptomelor paratireoprive în urma injecțiilor de sînge la animalele paratiroidectomizate.

De asemenea, o atenție specială merită cercetările lui Sinelnikoff care arată rolul agravant al regimului carnat și al extractului lui Liebig care acționează, după Sinelnikoff, mai ales prin metilguanidină,

carnitină, albitină. Experiențele lui Luchard și Rosenbloom au demonstrat acțiunea salutară a injecțiilor de ser Ringer, chiar fără calciu și chiar la cîinii operați hrăniți cu carne.

Tot pentru ipoteza intoxicației, de origine intestinală, pledează cercetările lui Dragsted, Luckardt și Compère care determinînd alterații iritative ale mucoasei intestinale au văzut agravîndu-se tetania experimentală. Un regim alimentar care se opune putrefacției previne accesele de tetanie.

Ynouye a incriminat tulburări ale metabolismului proteinelor. Paton a precizat rolul esențial în producția tetaniei ce revine intoxicației guanidinice; și mai mulți autori au susținut ulterior această explicație. Guanidina, administrată mai ales parenteral, poate într-adevăr să determine simptome asemănătoare cu ale tetaniei. Totuși această explicație trebuie abandonată astăzi de cînd cercetările lui Collip au dovedit posibilitatea de a obține tetania guanidinică la animalele paratiroidizate.

Dacă ținem seamă de complexul de fapte invocate, în favoarea patogeniei toxice a tetaniei, nu putem să nu recunoaștem că unele dintre ele trebuie considerate ca sprijinind această ipoteză. Ne pare însă că nu sînt totuși suficiente pentru a ne explica problema în ansamblul ei.

În ceea ce privește a doua ipoteză, a tulburărilor echilibrului acido-bazic, unii autori ca: Morel, Fronin, Togawa au invocat existența unei acidoze în tetania paratireoprivă iar Fronin a precizat chiar că este vorba de acidul carbonic. Elias a întrebuințat chiar cu succes injecțiile de carbonat de sodiu într-un caz de tetanie umană.

Din contră alți autori ca Wilson, Thurlow și Stearnes[1]) Turpin etc. au afirmat existența unei alcaloze paratireoprive și aceasta ar fi responsabilă de apariția sindromului. Swingle, Wenner și Stanley au observat ameliorarea accesului sub influența bioxidului de carbon.

Alți autori afirmă că nu au observat alcaloze în tetania paratireoprivă experimentală (Salvesen).

Grand și Goldman au arătat că există alcaloză în tetania respiratorie descrisă de Vernon. Această formă de tetanie însă nu are nimic comun cu paratiroidele.

Elias, Greenwald, Salvesen contestă de asemenea rolul alcalozei în tetanie.

Ne rămîne să ne ocupăm de cea din urmă ipoteză anume de rolul hipocalcemiei în patogenia tetaniei. Loeb a arătat primul rolul sedativ al calciului confirmat ulterior și de Sabbatani și alți autori. Din 1904 am presupus că fenomenele convulsive ce se observă după ablația aparatului tiro-paratiroidian sînt în legătură cu o tulburare a metabolismului calciului și chiar am introdus această ipoteză într-un articol scris cu Papinian asupra rolului glandei tiroide și a ovarului în asimilarea și dezasimilarea calciului.

Dar cum faptele pe baza cărora puteam raționa atunci arătau mai ales importanța glandei tiroide și a ovarului în metabolismul calciului

[1]) Acești autori admit că alcaloza este urmată de acidoză cînd apar convulsiile.

am lăsat de-o parte problema tetaniei paratireoprive și nu am cîtuși de puțin intenția de a revendica aici o prioritate.

Problema a fost studiată de atunci de numeroși autori, ca Mac Callum și alții și ne apare astfel ca neputînd fi contestat faptul, că o lipsă în utilizarea calciului intervine în patogenia tetaniei. Într-adevăr, rolul sedativ al calciului este indiscutabil. Netter l-a stabilit în tetania paratireoprivă experimentală. Alți autori ca Mac Callum, Fronin l-au confirmat ulterior. Pe de altă parte, Mac Callum și Parhon cu Dumitrescu au găsit scăderea calciului cerebral la animalele paratireoprive. Este adevărat că fenomenul nu a fost constant și că problema mai merită să fie încă studiată. În sfîrșit, importanța paratiroidelor în metabolismul calciului (hipocalcemia paratireoprivă de exemplu) este în afară de orice îndoială.

Ne credem deci autorizați să afirmăm că deficitul în utilizarea calciului de către centrii nervoși intervine în patogenia tetaniei. Unii autori ca Salvesen cred că toată patogenia acestui sindrom ar trebui explicată prin acest mecanism.

Dar asupra acestui punct cred că trebuie să fac unele rezerve.

Hammelt și Gross cred de asemenea că tetania ar fi datorită unei perturbări a echilibrului mineral al sîngelui. Gross spune că hipocalcemia și hipopotasemia cresc excitabilitatea nervoasă.

Tyndall conchide că tulburările raportului calciu sodiu joacă rolul esențial în patogenia tetaniei.

Am citat deja experiențele lui Neckard și Rosenbloom care au arătat că prin injecțiile de ser Ringer chiar fără calciu, putem influența în mod favorabil evoluția urmărilor paratiroidectomiei. Unele tratamente ca de pildă untura de pește acționează în mod asemănător deși nu ridică nivelul calcemiei.

În sfîrșit, am arătat cu Derevici că tetania apare și la animalele hipertiroidizate și paratiroidectomizate deși la acestea calcemia este puțin scăzută, normală sau chiar superioară normalului.

Este adevărat că ar trebui studiată forma sub care calciul se găsește în organism în aceste condiții. Oricum ar fi, ne pare că putem conchide astăzi că tulburările metabolismului calciului intervin în patogenia tetaniei, că unele fenomene de intoxicație par să-și aibă partea lor și că intervenția unei tulburări a echilibrului acido-bazic, nu trebuie exclusă în mod absolut.

Acidoza și alcaloza par să poată determina exagerarea excitabilității neuromusculare.

Dar în ce măsură și în ce mod tulburările acestui echilibru intervin în patogenia tetaniei paratireoprive este o problemă pe care o considerăm în prezent ca încă nerezolvată.

Rămîn de spus cîteva cuvinte asupra căror mecanisme neuromusculare acționează factorii care determină tetania. Numeroși autori [1]) s-au ocupat

[1]) Cităm aici lucrările lui I. Wagner, Noël Patan, Findlay și Watson, Falta și Rudinger, Mac Callum, Frankl Hochwart, Chvostek junior, Falta și Kalin, Burns și Watson, Carlson și Clara Jacobson, Biedl, Mustard, Luckhard, Schermann și Serbain etc.

de această problemă studiind modul în care se comportă tremurăturile fibrilare, convulsiile tonice și clonice după secțiunea nervilor periferici sau a măduvei spinării după decorticare etc. Nu putem să analizăm aici aceste lucrări. Ne vom mulțumi să constatăm că excitabilitatea sistemului nervos și muscular este mărită în ansamblu și să spunem (după Biedel), că fenomenele motoare în tetanie se pot grupa în două categorii. Prima cuprinde secusele fasciculare, tremurăturile și spasmele clonice care sînt legate de hiperexcitabilitatea celulelor radiculare ale cornului anterior și de intervenția unor mecanisme reflexe.

A doua categorie cuprinde hipertonia și rigiditatea musculară, spasmele tonice cu tulburări de echilibru și mersul caracteristic cauzat de asocierea acestor tulburări.

Simptomele din această ultimă categorie sînt sub dependența centrilor cerebeloși și se pare că a nucleilor bazali și sînt inhibate de scoarța cerebrală. Aceasta are dimpotrivă o acțiune de accentuare a tulburărilor din prima categorie, asupra cărora centrii cerebeloși și subcorticali exercită un rol inhibitor.



O altă problemă importantă din punct de vedere teoretic și practic este aceea de a ști dacă se poate realiza un sindrom de hiperparatiroidie experimentală. Cercetările lui Collip ne permit să răspundem în mod afirmativ. Acest autor realizează într-adevăr prin injecții cu doze mai mult sau mai puțin importante, din parathormonul pe care l-a realizat, un sindrom de hiperparatiroidie acută.

Animalul prezintă vărsături, diaree, stare de atonie generală, uneori o ușoară dispnee și mai ales o creștere a calcemiei care se poate ridica pînă la 21,3 mg. Injecțiile succesive au o acțiune cumulativă și pot duce la moartea animalului. Animalul se poate însă și restabili.

În cazurile letale se pot observa hematemeze și melene. Viscozitatea sîngelui crește considerabil. Presiunea osmotică crește cu 12,5 pînă la 20%. Fosfații pot depăși creșterea de 100%. Ureea ca și azotul neproteic pot să crească cu mai mult de 400%. Proteinele cresc de asemenea. Halogenii scad cu 10—15%, la fel rezerva alcalină. Volumul sanguin scade cu 5—15%.

De asemenea, sîngerarea animalului devine dificilă și retracția chiagului nu se produce.

Cînd calcemia crește pînă aproape de dublul valorii normale animalul moare prin oprirea funcțiilor renale. Cantarow, Carven și Gordon observă că tratamentul paratiroidian determină creșterea concentrației hematiilor, leucocitelor și hemoglobinei concomitent cu creșterea viscozității sanguine. Coagulabilitatea sîngelui este mărită mergînd paralel cu creșterea calciului total.

Remarcăm, după Greenwald și Gross, că extractul lui Collip crește mult eliminarea calciului care se ridică la 0,012—0,015 g pe zi.

Collip a putut să reproducă fenomenele de hiperparatiroidie injectînd concomitent clorura de calciu și fosfat acid de sodiu (15—35 ml din soluția 20%). Printre tulburările realizate figurează și hemoragiile digestive. Injectate separat cele două substanțe nu produc de obicei ase-

menea tulburări (în mod excepțional se pot produce după Ca Cl_2). Taylor la rîndul său a observat că injectarea de extract paratiroidian (la iepuri de casă, cobai, șoareci) determină la 18—25 ore după administrare, o creștere accentuată a acidității titrabile a urinii, o eliminare mai puțin importantă a amoniacului și scăderea raportului

$$\frac{\text{amoniac}}{\text{acizi} + \text{amoniac}}.$$

Creșterea acizilor atinge uneori 100%. Terminal se produce o excreție alcalină care ar fi datorită faptului că anoxemia produsă prin creșterea viscozității sîngelui și răsunetul acesteia asupra circulației determină hiperpnee cu eliminare de CO_2 și alcaloză consecutivă.

Kurakova a căutat pe altă cale să realizeze un sindrom hiperparatiroidian experimental. Acesta a efectuat grefe paratiroidiene multiple la același animal și susține că a reușit să obțină persistența acesteia timp de mai multe luni.

Observă la aceste animale tulburări în dezvoltarea oaselor care devin atrofice fără a prezenta alterații rahitice. Din punct de vedere microscopic se constată subțierea trabeculelor osoase ale țesutului spongios. Celulele cartilaginoase sînt atrofice și dispuse în mod neregulat.

A constatat în plus și degenerescența grasă a ficatului, nefrită parenchimatoasă și hemoragii digestive. Splina era congestivă și bogată în depozite de hemosiderină. Timusul era atrofic dar la unele animale (la o lună după transplantare) a fost găsit hipertrofic.

S-a constatat de asemenea atrofia acinilor pancreatici cu păstrarea insulelor Langerhans. Hipofiza ușor atrofică conținea celule amintind celulele gravidice Erdheim.

Se observă în unele cazuri celule hipertrofice în corticosuprarenală.

★

Există o hiperparatiroidie clinică?

Lundborg a presupus că miastenia reprezintă sindromul de hiperparatiroidie dată fiind opoziția simptomatică dintre sindromul lui Erb-Goldflamm și tetanie.

Chvostek a privit problema în același mod și eu însumi cu Goldstein și Mihăilescu, ca și Markeloff, am observat reacția miastenică la animalele cărora li se injectase extract paratiroidian.

Într-o lucrare cu Urechia am emis ipoteza că miastenia poate fi în legătură cu un exces de calciu în organism și recent în două cazuri de miastenie am găsit într-adevăr o hipercalcemie.

Marinescu a făcut aceeași constatare. Hipercalcemia a fost constatată de asemenea în unele cazuri diagnosticate ca neurastenii.

Astenia și atonia musculară fac parte din sindromul de hiperparatiroidie experimentală cu hipercalcemie realizat prin injectarea hormonului Collip.

Deci teoria hiperparatiroidiană a miasteniei nu este lipsită de orice temei. Dar problema mai trebuie studiată atît din punct de vedere clinic (cercetarea calcemiei în cazurile de miastenie) cît și din punct de vedere experimental.

Relații patogenice par a exista între hiperparatiroidie și *unele afecțiuni osoase mai ales osteită fibroasă sau fibrochistică.*

S i m m o n d a găsit într-un caz de osteită fibroasă generalizată o gușă paratiroidiană cît o nucă.

După acest autor tumoarea paratiroidiană ar fi determinat osteita fibroasă pe care o consideră ca fiind pentru paratiroidie ceea ce acromegalia este pentru hipofiză.

Un caz descris de M a n d l sprijină acest mod de a vedea.

RELAȚII PATOGENICE DINTRE GLANDELE PARATIROIDE ȘI UNELE AFECȚIUNI

Vom reaminti faptele care ridică problema raporturilor patogenice dintre alte boli (sau sindroame) și tulburările funcțiilor paratiroidiene.

Într-o primă categorie se încadrează *afecțiunile nervoase sau ale aparatelor senzoriale,* în a doua *afecțiunile osoase* și în a treia *procese ulcerative cutanate sau ale tubului digestiv,* diminuarea *troficității și a capacității de apărare a organismului* în general.

Vom începe prin expunerea manifestărilor neuropatologice. Diateza spasmofilă pare să recunoască relații cu hipoparatiroidia. Astfel C a l d a r i n consideră că laringospasmul infantil este o tulburare a metabolismului calcic și a observat succesul opoterapiei paratiroidiene în această afecțiune. Unii autori au notat de altfel hipocalcemia la spasmofili. C l a r k a constatat de asemenea bunele rezultate ale opoterapiei paratiroidiene în spasmofilie. C a l d a r i n a observat restabilirea aproape imediată a cobailor cu convulsii determinate de injectarea de acid oxalic 1‰, în urma injecțiilor intravenoase de extract paratiroidian.

Acest din urmă fapt pare a dovedi că restabilirea după administrarea de extract paratiroidian nu implică obligatoriu originea hipoparatiroidiană a simptomului care a cedat la acest tratament. Pe de altă parte, V a s s a l l e a emis ipoteza unei legături patogenice între eclampsie și hipoparatiroidie. A remarcat asemănarea dintre fenomenele eclamptice și cele observate la femele gravide parțial paratiroidectomizate.

Autorul își sprijină ipoteza pe proba terapeutică, deoarece, opoterapia paratiroidiană i-a dat rezultate satisfăcătoare Z a n f r o g n i n i și K a i s e r întrebuințează, cu succes, același tratament în eclampsie și primul dintre acești autori a observat nu numai dispariția crizelor convulsive ci și creșterea diurezei și scăderea sau chiar dispariția albuminuriei.

Eclampsia infantilă ar putea după V a s a l l e să fie în legătură patogenică cu hipoparatiroidia.

Remarcăm că hipocalcemia a fost notată de K a h r e r în timpul celei de a doua jumătăți a sarcinii, cu valori deosebit de scăzute în eclampsie și că K r e h b i e l a observat în aceasta din urmă valori ale calcemiei uneori pînă la 4,29 mg%.

S i l v e s t r i a constatat hipocalcemia în eclampsia gravidică și în tetanie.

Menţionăm că M a s s a g l i a a găsit paratiroidele alterate sau în număr mai mic în eclampsie.

Mai multe fapte sprijină, pe de altă parte, ipoteza relaţiilor patogenice dintre epilepsie şi insuficienţa paratiroidiană. În primul rînd asemănarea epilepsiei cu eclampsia, în al doilea rînd rezultatele terapeutice pe care mai mulţi autori ca V a s s a l l e, M u n a r a u, K n o x şi G r a v e le-au obţinut în epilepsie.

În două cazuri în care am aplicat acest tratament rezultatul a fost nul, dar poate preparatul nu era activ.

M a r i a P a r h o n a găsit hipocalcemie la epileptici, iar B i s g a r d şi N o r v i g au observat de asemenea tulburări ale metabolismului calciului în acest sindrom.

Frecvenţa semnului Chvostek la epileptici (pe care l-am găsit de 9 ori în 21 de cazuri) poate fi invocat aici.

În aceeaşi ordine de idei, L u n d b o r g apropiind fenomenele mioclonice care se observă la animalele paratireoprive, de cele care le întîlnim în epilepsia mioclonică, emite ipoteza că şi această afecţiune ar recunoaşte o patogenie hipoparatiroidiană. Admite o patogenie asemănătoare şi pentru miotonie.

În cartea noastră [1]) din 1909, vorbind de cazurile de coree asociate cu sindromul Basedow sau survenind după extirparea guşii, am ridicat posibilitatea originii paratiroidiene a coreei (manifestările motorii ale acestei boli se apropie de convulsii).

Noi am afirmat că la femeile gravide coreea ar putea recunoaşte o astfel de patogenie şi că în acest caz ar trebui apropiate de tetanie.

După aceea, M e r i g g i o şi C r i t h s c h l e y au relatat rezultatele favorabile pe care le-au obţinut în coree prin terapia paratiroidiană.

În sindromul Parkinson, L u n d b o r g a presupus de asemenea o patogenie paratiroidiană. Această ipoteză i-a fost sugerată de faptul că a observat într-o familie de ţărani suedezi 18 cazuri de mioclonie şi 5 cazuri de paralizie agitantă de unde ideea unei legături între aceste sindroame cu atît mai mult cu cît la mioclonici a notat adeseori rigiditate musculară şi o atitudine a corpului amintind pe cele ale parkinsonienilor.

Motivele pentru care, acelaşi autor crede că mioclonia poate recunoaşte o patogenie hipoparatiroidiană au fost expuse mai sus. Atitudinea mîinii în sindromul parkinsonian asemănătoare cu cele din tetanie, sprijină de asemenea părerea lui L u n d b o r g. Pe de altă parte, B e r k e l e y şi B e e b e, precum şi K u h l, susţin că au obţinut rezultate prin opoterapia paratiroidiană în paralizia agitantă, dar L u n d b o r g şi eu însumi nu am avut succese prin acest tratament. G u d e k atribuie numai sugestiei rezultatele obţinute de K ü h l într-un caz de parkinson prin grefă paratiroidiană şi J a k o b afirmă că astfel de rezultate au fost obţinute numai prin exerciţii musculare.

Din punct de vedere anatomo-patologic nu am găsit alteraţii într-un caz de sindrom parkinsonian; R o u s s y şi C l u n e t au observat, mai de grabă, alteraţii de ordin hiperplastic. U r e c h i a şi P o p o v i c i au găsit calciu în limitele normale, mai ales spre limita superioară, în

[1]) *Les sécrétions internes* (în colaborare cu M. G o l d s t e i n), Paris, 1909.

sîngele parkinsonienilor. Cu toate acestea în două cazuri nu au fost decît de 9,6 mg% în timp ce fosforul era diminuat în toate cazurile. Este adevărat că se poate invoca, pe de altă parte, că în sindromul parkinsonian reacția Abderhalden, pentru paratiroida, este pozitivă (G. Marinescu și Papazoglu, C. I. Parhon și Maria Parhon), și că Yacobian într-un caz de acest fel a găsit alterații degenerative cu infiltrație grasă a paratiroidelor. Humphr însă a constatat existența unor alterații mai pronunțate într-un caz de sindrom Basedow fără simptome parkinsoniene; pe de altă parte, reacția lui Abderhalden a fost găsită pozitivă și pentru alte glande (tiroidă, hipofiză).

În sfîrșit, excitabilitatea electrică nu este crescută la parkinsonieni ceea ce pledează de asemenea împotriva părerii lui Lundborg. Pe de altă parte, în afară de orice îndoială sindromul Parkinson are drept cauză o localizare nervoasă, dar, acest fapt nu exclude, posibilitatea unei intervenții a tulburărilor endocrine în patogenia sa. Lundborg se gîndea la o legătură patogenică între demența precoce și tulburările tiro-paratiroidiene. El își sprijină această ipoteză pe observațiile lui Blum și ale lui Pineles care au observat la cîini și la maimuțe paratiroidectomizate fenomene amintind catatonia (ceea ce am putut confirma cu Urechia). În favoarea unei patogenii hormonale a acestui sindrom ar pleda și faptul că serul demenților precoci injectat intracerebral are o acțiune specifică ce nu o are serul celor suferinzi de alte psihoze.

Serul demenților precoci determină fenomene mioclonice care amintesc de asemenea pe ale animalelor paratireoprive. Lundborg crede că epilepsia mioclonică este legată de hipoparatiroidie.

Cataracta se observă în insuficiența paratiroidiană cronică a animalelor. Ea a fost de asemenea observată în tetania umană și pare neîndoielnic că în astfel de cazuri cataracta este în raport cu hipoparatiroidia.

Frey și Orzechowski (1917 și 1920) au observat că otoscleroza coexistă deseori cu semnele de tetanie latentă.

În aceste cazuri s-a observat aproape constant hipogenitalism (habitus infantil, obezitate, testicule mici, pilozitate redusă mai ales pubiană, penis puțin dezvoltat) și semnele constituției zise astenice.



Să trecem acum la *afecțiunile osoase*.

Unele fapte sprijină părerea după care ar exista o legătură între rahitism și insuficiența paratiroidiană. Vom cita din acest punct de vedere coexistența frecventă a rahitismului cu tetania și scăderea calcemiei în ambele afecțiuni (8,5 mg% în rahitism, 5,8% mg în tetanie și 10% mg la normal, după Tisdall Howland și Kramer). Cazurile de coexistență a epilepsiei cu rahitismul, ca cel comunicat de Browning și Brooklin, par a sprijini ipoteza unei patogenii paratiroidiene a rahitismului. Trebuie să menționăm aici hiperplazia paratiroidelor în rahitismul uman observată de Papenheimer și Minor. Cu toate acestea, Freudenburg și Gyorgy (1922) au găsit că în rahitism conținutul în calciu al sîngelui este normal, dar fosfații sînt scăzuți. În tetanie calciul este scăzut, fosfații normali sau ușor măriți.

În urină, fosfații și amoniacul sînt măriți în rahitism (acidoză), pe cînd în tetanie sînt scăzuți (alcaloză). Cînd un bolnav de rahitism prezintă semne de tetanie, acidoza dispare spre a fi înlocuită de alcaloză. Clorurul de amoniu, administrarea de substanțe acide și inaniția tind să vindece tetania. La rîndul său Hammelt a observat că tulburările metabolismului fosforului și calciului sînt de ordin opus în rahitism și tetanie.

Problema nu este deci elucidată și reclamă noi cercetări. Unele fapte permit să discutăm problema legăturilor patogenice dintre osteomalacie și tulburările paratiroidiene. Aastfel, Prenner observă la o gravidă epileptică coexistența osteomalaciei. Ea a avut doi copii dintre care unul rahitic și celălalt spasmofil. Acest autor presupunea o insuficiență paratiroidiană în acest caz.

În același sens pledează observația unui caz de osteomalacie în care Freund și Lockwoord au găsit un deficit al bilanțului calcic, care a fost pozitivat prin tratamentul paratiroidian și dimpotrivă agravat prin cel tiroidian sau hipofizar.

Scenes a observat hipocalcemia în osteomalacie.

Erdheim, Podyo și Strauch au notat frecvența alterațiilor paratiroidiene în osteomalacie. Este vorba în general de procese hiperplastice. Dar rămîne de văzut dacă aceste alterații sînt primitive sau secundare.

Nice a observat într-adevăr modificări hiperplastice ale paratiroidelor la animalele supuse la un regim sărac în sare. Cercetările lui Erdheim arată posibilitatea legăturilor dintre caria dentară și insuficiența paratiroidiană. Astfel de alterații au fost observate și în tetania umană (Fleischmann).

Unele legături patogenice *par de asemenea să existe între ulcerele varicoase și ulcerele gastro-intestinale, și hipoparatiroidie.*

Următoarele fapte vin în sprijinul acestei afirmații. Grave și Vines au constatat hipocalcemia într-o serie de ulcere varicoase și au observat ameliorarea acestei afecțiuni prin tratamentul cu săruri de calciu. Tratamentul paratiroidian întrebuințat mai tîrziu de aceiași autori a determinat creșterea calcemiei și vindecarea ulcerelor. Cel mai bun rezultat a fost obținut cînd ulcerele nu erau prea vechi și cînd în afară de tratamentul paratiroidian bolnavii păstrau repausul.

În aceeași afecțiune Robineau obține rezultate bune prin simpatectomie periarterială. Or, paratiroidele sînt considerate ca glande parasimpaticotrope ceea ce pare a indica după Vines modul lor de acțiune. Grave și Vines au obținut succese și în ulcerele gastrice și intestinale mai ales în ulcerele benigne ale stomacului, duodenului și colonului. În aceste cazuri au găsit hipocalcemie.

Pe de altă parte, Friedmann a observat că ulcerele gastrice și intestinale apar după paratiroidectomie la cîini și iepuri de casă și nu au tendința spontană la cicatrizare. Silvestri a făcut constatări analoge după tiro-paratiroidectomie. Loeper și Bechamp au semnalat la rîndul lor hipocalcemia în unele tulburări intestinale și în hiperclorhidria care le însoțește.

Artom constată scăderea secreției sucului intestinal ca și a activității lui fermentative (erepsină, invertază) după paratiroidectomie.

Toate aceste fapte concordă perfect pentru a sprijini ideea unei patogenii hipoparatiroidiene, sau cel puțin a unui teren modificat în acest sens în afecțiunile ulceroase amintite [1]).

Adăugăm că alterațiile renale observate la animale paratiroidectomizate (Laulanie, Nance etc.) sau în tetania umană (Davidsohn) ca și hipocalcemia observate deseori la unii nefritici sînt fapte care ridică problema, dacă unele leziuni renale nu au o patogenie hipoparatiroidiană.



Trebuie să spunem de asemenea cîteva cuvinte privind problema importantă a corelațiilor paratiroidelor cu celelalte glande cu secreție internă. Problema este încă destul de obscură și nu putem da aici decît faptele esențiale.

Paratiroidele nu suferă modificări importante în aplazia tiroidiană. Ele se hipertrofiază după tiroidectomie care reprezintă în general și o paratiroidectomie parțială.

Tratamentul paratiroidian pare a influența în mod fericit sindromul Basedow; pe de altă parte, Cameron a văzut apărînd tetania la șobolanii hipertiroidizați. Calciul cerebral scade (Parhon și Cahane) în hipertiroidie ca și în tetanie etc.

Pe scurt raporturile tiro-paratiroidiene sînt mai de grabă de ordin antagonist [2]).

Paratiroidele au o origine comună cu timusul și par a interveni în mod analog cu acesta în procesul de osificare și în metabolismul calciului.

Paratiroidele par a acționa sinergic, cu lobul anterior al hipofizei care exercită o acțiune anabolică, și antagonistă, cu lobul posterior, care ca și tiroida stimulează mai de grabă fenomenele catabolice (Vines). Dar problema este încă puțin studiată.

Am putea raționa în același mod asupra raporturilor paratiroidelor cu cortico- și cu medulosuprarenala. Insuficiența paratiroidiană cronică pare a determina o stare hipofuncțională a glandelor sexuale (Hertz).

C. C. Parhon, Riedel au arătat că în perioada de depunere a ouălor calciul crește în sîngele păsărilor ceea ce pare a indica de asemenea o hiperparatiroidie. În sensul unei acțiuni sinergice paratiro-ovariene pledează și hipertrofia paratiroidelor în sarcină.

---

[1]) Trebuie totuși să spunem că observațiile recente ale lui Oschereljeno (1928) privind calcemia, echilibrul acido-bazic, excitabilitatea neuromusculară nu aduc o confirmare ipotezei de care vorbim.

[2]) Mandelstam (1923) injectînd zilnic, la iepurii de casă, un extract apos de paratiroidă de cal, cu doze progresive, a observat exoftalmie, asemănătoare celei din sindromul Basedow. A notat pe de altă parte, creșterea apetitului, agitație și creșterea excitabilității la curentul galvanic. Autorul crede că injectarea de extract paratiroidian determina o hiperfuncție tiroidiană.

Dar aceste experiențe nu concordă cu altele de care am vorbit deja cu prilejul studiului sindromului hiperparatiroidian.

Se pare că funcția paratiroidiană excită activitatea glandelor genitale în timp ce acestea din urmă ar avea mai degrabă o acțiune antagonistă.

În acest mod s-ar putea explica creșterea calcemiei după ovarectomia bilaterală (Goldwait, Paitner, Osgood, Malamud, Blanchetière, Constanța Parhon). Paratiroidele par a acționa sinergic cu pancreasul. Extirparea lor scade toleranța la zahăr (Falta, Hirshl, Marine) și tratamentul paratiroidian poate determina scăderea glicozuriei în diabet. Pe de altă parte, insulina determină, după unii autori, creșterea calciului din sînge ca și extractul paratiroidian.

Acțiunea insulinei și a extractului paratiroidian se sumează și dacă le asociem, o doză de insulină de 3—4 ori mai mică de cît cea obișnuită, este suficientă pentru a determina convulsii hipoglicemice (Vinter și Smith).

După Hammelt (1922), ablația paratiroidelor determină o hipertrofie importantă a glandelor submaxilare care nu se observă după tiroparatiroidectomie.

Corelațiile paratiro-hepatice sînt puse în evidență de alterațiile ficatului și prin scăderea glicogenului hepatic după paratiroidectomie (Maria Parhon).

Cele două glande par a interveni în utilizarea energiei razelor solare și mai ales a ultravioletelor.

Vom mai adăuga că par să existe corelații paratiro-cutanate deoarece iradierea cu ultraviolete influențează funcția acestor glande.



Faptele pe care le-am expus în paginile precedente ne permit acum să schițăm o vedere de ansamblu asupra funcțiilor glandelor paratiroide. Pare în afară de orice îndoială că aceste organe reglează excitabilitatea neuromusculară și că această funcție se exercită prin intermediul acțiunii acestor glande asupra metabolismului calciului.

Aceste mici organe permit o mai bună utilizare a calciului și o fixare a lui acolo unde este necesar. Ele sînt pentru acest element ceea ce este de pildă pancreasul pentru zahăr. Dar prin intermediul acestei funcții ele influențează nu numai excitabilitatea neuromusculară ci și troficitatea țesutului osos și probabil, cutanat, și funcția de apărare a organismului etc.

Ecker și Goldblatt au observat că formarea de anticorpi hemolitici scade considerabil la animale tiro-paratiroidectomizate.

Cercetările lui Ogava și ale altor autori arată că paratiroidele intervin de asemenea în menținerea echilibrului termic. Observațiile lui C. C. Parhon și ale lui Riedel par a indica că glandele paratiroide intervin în funcțiile de reproducere și în dezvoltarea organismelor tinere; în același sens trebuie să interpretăm hipertrofia acestor glande în timpul sarcinii și faptul că (după Hammar) ele sînt primele la care se constată semne histologice de activitate în viața fetală.

Rolul acestor organe pare deci foarte important și de ordin foarte general.

Este suficient să amintim că unele fapte, pe care le-am relatat, par să indice că aceste glande intervin în metabolismul azotat și hidrocarbonat, în menținerea echilibrului acido-bazic etc.

Dar mai sînt încă multe puncte obscure, între care, mecanismul lor intim de acțiune.

Cît privește biologia acestor organe, în sensul restrîns al cuvîntului, factorii lor de dezvoltare, cei care reglează mărimea și greutatea, fenomenele intime care se produc în celule și care conduc la elaborarea hormonului specific, reprezintă probleme pe care le putem numai enunța dar a căror rezolvare este o sarcină de viitor.

II

PATOLOGIA, FIZIOLOGIA ȘI BIOLOGIA PARATIROIDELOR *)

Vom arunca acuma o privire de ansamblu asupra patologiei, fiziologiei și biologiei paratiroidelor.

Pentru că patologia ne-a adus cele mai importante noțiuni privind rolul paratiroidelor în organism, vom începe cu patologia generală a acestor organe.

Cunoaștem destul de bine astăzi (cu toate că mai există unele părți neclarificate și în această problemă) existența sindromului a- sau hipoparatiroidian, reprezentat de majoritatea cazurilor de tetanie clinică, și care poate fi reprodus cu ușurință din punct de vedere experimental.

Sîntem destul de bine informați asupra sindromului hiperparatiroidian reprezentat de osteita fibrochistică (sau osteoza paratiroidiană cum-o numește Lièvre).

Acest sindrom se reproduce ușor din punct de vedere experimental. Se poate concepe din punct de vedere teoretic o instabilitate paratiroidiană, cel puțin în timp, dar cunoștințele noastre din acest punct de vedere sînt foarte limitate.

Este mai ales interesant de căutat prezența unui coeficient hipo- sau hiperparatiroidian în timpul stărilor patologice afectînd diversele aparate sau sisteme, sau cu timpul, sindroamelor pluriglandulare. Fără a nega existența posibilă a stărilor disparatiroidiene, în sensul unei secreții calitativ anormale a paratiroidelor, trebuie să recunoaștem că pînă în prezent, nu știm nimic precis despre această problemă.

În ceea ce privește capacitatea funcțională a paratiroidelor remarcăm întîi, că examenul direct al acestor organe este în majoritatea cazurilor imposibil.

În unele cazuri, nodulii circumscriși la nivelul regiunii cervicale anterioare, permit supoziția existenței unor hiperplazii sau a unor adenoame paratiroidiene cu hiperfuncția acestor organe, mai ales dacă alte simptome întăresc acest punct de vedere.

Examenul calcemiei și potasemiei, a raportului K/Ca, a silicemiei, pot procura date utile, pentru cunoașterea capacității funcționale a organelor despre care vorbim.

*) În colaborare cu M. Goldstein în *Traité d'endocrinologie*, vol. II, fasc. I, Iași, 1935, p. 503.

Studiul morfologic și examenul funcțional, comportamentul individului în mediul ambiant, pot da și ele indicații cu privire la capacitatea funcțională a paratiroidelor.

În ceea ce privește examenul cantitativ al funcționării paratiroidiene, se pare astăzi, că studiul calcemiei ne poate da cele mai utile informații.

Nu trebuie uitat însă, că paratiroidele nu sînt singurele organe care intervin în metabolismul calciului. Trebuie deci avute întotdeauna în vedere și funcțiile celorlalte glande endocrine.

Ceea ce am spus despre calcemie și mai ales rezervele pe care le-am făcut, se aplică de asemenea la calciurie. Se poate de asemenea ridica problema existenței posibile a unei increto-rezistențe pentru hormonul paratiroidian.

Dar din acest punct de vedere cunoștințele sînt, pînă în prezent, nule. Dar datele cele mai valabile privind funcția paratiroidelor, ni le va da bineînțeles studiul cantitativ al secreției paratiroidiene din sînge. Dar pînă în prezent nu ştim nimic din această problemă.

Nu putem pune întrebarea dacă „legea totului sau nimic“ se aplică la secreția paratiroidelor. Ni se pare că răspunsul este negativ.

Într-adevăr calcemia crește paralel cu cantitatea de hormon paratiroidian injectat. Trebuie de asemenea să ne punem întrebarea următoare: care este cantitatea de hormon paratiroidian secretat în unitatea de timp, în stare normală ?

Această cantitate trebuie să corespundă celei necesare pentru a menține la normal nivelul calcemiei, unui animal fără paratiroide.

Trebuie să ne întrebăm dacă paratiroida secretă unul sau mai mulți hormoni și, în aceeași ordine de idei, dacă exercită una sau mai multe funcții.

Dacă ținem seama de faptele pe care le-am trecut în revistă cînd am studiat sindroamele de hipo- sau hiperparatiroidie, putem afirma *că paratiroidele influențează activitatea sistemului nervos al vieții de relație și al vieții vegetative, micșorînd excitabilitatea. Exercită aceeași acțiune și asupra sistemului muscular. Paratiroidele influențează de asemenea sistemul osos menținîndu-i structura și compoziția chimică normală și exercitînd în același timp un rol oarecare de activare a creșterii. Paratiroidele intervin activ în procesele de metabolism și în special în metabolismul mineral, al calciului, fosforului, siliciului, magneziului și potasiului.*

Metabolismul colesterolului și al lipidelor în general este de asemenea influențat de aceste organe, cum este influențat și metabolismul glucidelor și al protidelor, cu toate că din acest punct de vedere, cunoștințele noastre sînt mai puțin avansate.

Echilibrul acido-bazic, hidratarea țesuturilor sînt și ele influențate de funcționarea paratiroidelor. Ele intervin și în menținerea echilibrului termic, în troficitatea părului și a unghiilor. Hormonul paratiroidian pare să intervină de asemenea și în apărarea organismului și să influențeze, micșorîndu-le, procesele inflamatoare sau supurative. Funcțiile digestive, respiratorii, circulatorii sînt cu siguranță, într-o oarecare măsură, influențate de funcționarea paratiroidiană.

Aceasta pare să intervină și în osteogeneză.

Aceste acţiuni diferite ale paratiroidelor sînt ele datorate unor substanţe multiple, sau numai parathormonului. Robinson şi Thompson (1932) au afirmat că au izolat din paratiroide o substanţă care încetineşte creşterea. Este oare vorba de un adevărat hormon pe care aceste organe le revarsă în mod normal în sînge?

Pînă în prezent nu se poate afirma nimic definitiv.

Acţiunile diferite exercitate de extractele paratiroidiene ar putea să fie corolarul unei funcţii fundamentale, de exemplu aceea de a regla metabolismul calciului.

Dar nici din acest punct de vedere nu s-a spus încă ultimul cuvînt, căci legăturile din punct de vedere al funcţiunii paratiroidiene, dintre metabolismul calciului, al fosforului, al potasiului, al siliciului etc., nu sînt încă clare.

După Ellsworth (1932) parathormonul influenţează în primul rînd metabolismul fosforului (coborîndu-i pragul de eliminare renală) şi prin intermediul lui pe cel al calciului.

Se poate discuta de asemenea problema acţiunii directe asupra ţesuturilor, sau numai prin intermediul sistemului nervos. Toate datele ne fac să credem că este vorba de o acţiune directă.

Trebuie să adăugăm, că după Gavrilescu şi Banu, derivatele guanidinei micşorează respiraţia ţesuturilor. Prin intermediul acestui proces se produc alcaloză şi tetanie paratireoprivă. Corelaţiile dintre diminuarea respiratorie şi echilibrul acido-bazic ni se par sigure, ca şi cele care există între alcaloză şi tetanie, dar legătura între hiperguanidinemie şi tetanie paratireoprivă, ni se pare contestabilă.

Din punct de vedere morfologic se poate discuta felul în care celulele paratiroidiene secretă şi evacuează produsul lor de secreţie în sînge sau limfă. Există oare o inervare specială pentru aceste două fenomene? Sînt ele şi în ce măsură şi sens, supuse unui control nervos sau umoral?

Aceste întrebări necesită cercetări noi. În orice caz paratiroidele sînt în stare să reacţioneze în anumite condiţii fiziologice şi, de asemenea la schimbările mediului, de exemplu, la lipsa de lumină etc.

În ceea ce priveşte aspectul histologic în raport cu starea funcţională a acestor organe, se pare că glandele cu celule mari şi deschise la culoare sînt cele mai active. Poate că celulele de culoare mai închisă, şi mai mici, au evacuat parţial produsul secreţiei lor. Biologia paratiroidelor, ne este, în sensul îngust al cuvîntului, complet necunoscută.

Nu cunoaştem majoritatea condiţiilor organogenetice ale acestor organe, ca de exemplu motivul formării mugurilor de pe peretele fantelor branhiale (III şi IV), şi a evoluţiei lor ulterioare către structura paratiroidiană adultă, în timp ce alţi muguri, de pe aceiaşi pereţi, evoluează spre o structură timică.

Trebuie să ne întrebăm dacă există hormoni paratireotropi, sau mai bine, paratireogenetici, care intervin în producerea mugurilor paratiroidieni embrionari, sau cel puţin în diferenţierea şi creşterea lor. Trebuie de asemenea să ne întrebăm care sînt factorii care determină, în stare normală, oprirea creşterii paratiroidelor la volumul şi greutatea lor obişnuită şi care în cazuri patologice determină o creştere considerabilă.

Ca şi celelalte glande endocrine, paratiroidele intervin cu siguranţă în nuanţarea constituţiei atît fizice cît şi psihice.

Trebuie să credem împreună cu Pende, într-o notă constituţională hipoparatiroidiană la indivizii slabi, palizi, cu tendinţă la angiospasm, degerături, carii dentare, hipocalcemie, tremurături fasciculare şi din punct de vedere psihic, cu tendinţă la anxietate, insomnie, ticuri, obsesii, reprezentări halucinatorii(constituţie „eidetică" a lui Jensch).

Din contră, trebuie să credem într-o notă de hiperparatiroidie constituţională, la indivizii cu tendinţă la dilataţii vasculare, cu dentiţie sănătoasă, cu un bun echilibru muscular şi nervos, în general, cu o viaţă psihică calmă, cu un somn bun şi cu o oarecare tendinţă de astenie.

În sfîrşit, trebuie să ne întrebăm dacă variaţiile calcemiei în raport cu specia, nu corespund unor intensităţi diferite a funcţionării paratiroidiene.

Această legătură a fost admisă de C. C. Parhon (1926) şi de Riedel, pentru variaţiile calcemiei păsărilor femele, în funcţie de fazele ciclului sexual.

О ПАТОЛОГИИ, ФИЗИОЛОГИИ И БИОЛОГИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Под этим заглавием объединены две опубликованные в разное время и взаимно дополняющиеся работы, рассматривающие одни и те же вопросы.

С химической точки зрения подробно изучаются свойства паратгормона Коллипа, полученного путем хлористоводородного гидролиза околощитовидных желез и являющегося белковым веществом.

Далее изучается тетания, клинический и экспериментальный гипо- и апаратиреоидный синдром, отличающийся значительным подъемом нейромускульной возбудимости в области как соматической, так и вегетативной жизни. Отмечаются и расстройства пищеварения, сдвиги крови в отношении pH и, главным образом, содержания кальция, которое очень часто понижено.

Автор обращает внимание на нервные явления при тетании как подавленность, нервность, фибриллярный тремор, сердцебиение, половое бессилие, похудание.

Что касается патогенеза тетании, то разбираются три главные гипотезы: интоксикации, изменения кислотно-щелочного равновесия и гипокальциемии.

Автор останавливается в особенности на последней гипотезе.

Экспериментальный острый гиперпаратиреоз был осуществлен Коллипом и характеризуется рвотами, поносами, значительной гиперкальциемией, желудочно-кишечными кровотечениями, повышенной азотемией, гемоконцентрацией и блокадой почечной функции.

В связи с клиническим гиперпаратиреозом указывается, что он представлен фибрознокистозным остеитом Реклинкгаузена. По-видимому, некоторые случаи миостении имеют такое же происхождение.

Другие заболевания имеют, вероятно, с тетанией патогенные связи: нервные заболевания (эиилепсия, эклампсия, миоклоническая эпилепсия, хорея, болезнь Паркинсона) слабоумие, костные заболевания (рахит, размягчение костей, кариес зубов), язвенные заболевания (варикозная язва, язвенная болезнь желудка и кишечника) и почечные заболевания.

Автор указывает, что тиреоидно-паратиреоидные и паратиреоидно-ретрогипофизарные соотношения являются скорее антагонистическими, в то время как околощитовидные железы действуют синергидно с вилочковой железой, передней долей гипофиза и островками Лангерганса. Недостаточность околощитовидных желез, по-видимому, обусловливает гипофункцию половых желез, в то время как последние обладают скорее антагонистическим действием.

Излагаются гистологические признаки, показывающие состояние гипо- или гиперфункции околощитовидных желез. Намечаются характерные признаки гипо- и гиперпаратиреоидной конституции. Околощитовидные железы влияют на деятельность нервной системы соматической и вегетативной жизни, понижая ее возбудимость, и имеют такое же действие на мышечную систему, принимают участие в обмене кальция, фосфора, калия, кремния, магния, холестерина, липоидов и белков, влияют на кислотно-щелочное равновесие, гидратацию тканей, тепловое равновесие, трофику придатков кожи и костей в защитных процессах; пищеварительную, дыхательную и циркуляторную функции.

VUE D'ENSEMBLE SUR LA PATHOLOGIE, LA PHYSIOLOGIE ET LA BIOLOGIE DES GLANDES PARATHYROÏDES

RÉSUMÉ

Deux travaux se rapportant à la même question ont été réunis sous ce titre; ils ont été publiés à des dates différentes et se complètent réciproquement.

On étudie en détail, au point de vue chimique, les propriétés de la parathormone de Collip, substance protéique obtenue par hydrolyse chlorhydrique des glandes parathyroïdes.

On étudie ensuite la tétanie, le syndrome a- ou hypoparathyroïdien, clinique et expérimental, qui se caractérise par une importante augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire, tant dans le domaine de la vie relation, que dans celui de la vie végétative. On mentionne aussi les troubles digestifs, hématiques, du pH sanguin et surtout de la calcémie, qui est souvent fort basse.

L'auteur insiste sur les phénomènes nerveux qui interviennent dans la tétanie, tels : dépression, nervosité, tremblements fibrillaires, palpitations, impotence sexuelle, baisse pondérale.

On discute les trois hypothèses principales de la pathogénie de la tétanie : l'hypothèse de l'intoxication, celle des modifications de l'équilibre acido-basique et celle de l'hypocalcémie.

On insiste sur la dernière hypothèse.

Pour ce qui est de l'hyperparathyroïdie aiguë expérimentale, elle a été réalisée par Collip et se caractérise par : des vomissements, diarrhée, hypercalcémie accentuée, hémoragies gastro-intèstinales, azotémie, hémoconcentration et arrêt de la fonction rénale.

En ce qui concerne l'hyperparathyroïdie clinique, on montre qu'elle est représentée par l'ostéite fibrokystique de Recklinghausen. Certains cas de myasthénie semblent avoir la même origine.

D'autres affections semblent avoir des relations pathogéniques avec la tétanie, notamment : des affections *nerveuses* (épilepsie, éclampsie, épilepsie myoclonique, chorée, maladie de Parkinson, démence précoce), *osseuses* (rachitisme, ostéomalacie, carie dentaire), *ulcératives* (ulcère variqueux, ulcère gastro-intestinal) et *rénales*.

Quant aux rapports entre les parathyroïdes et d'autres glandes, l'auteur montre que les rapports thyro-parathyroïdiens et parathyro-rétrohypophysaires sont plutôt antagonistes, tandis que les parathyroïdes agissent synergiquement avec le thymus, le lobe antérieur de l'hypophyse, les îlots de Langerhans. L'insuffisance parathyroïdienne paraît déterminer une hypofonction des glandes génitales, tandis que ces dernières auraient plutôt une action antagoniste.

On expose également les caractères histologiques qui indiquent l'état d'hypo- ou d'hyperfonction des parathyroïdes. On esquisse les caractères de la constitution hypo- et hyperparathyroïdienne. En conclusion, les parathyroïdes influencent l'activité du système nerveux de la vie végétative et de relation, en en diminuant l'excitabilité. Elles agissent dans le même sens sur le système musculaire. Elles interviennent dans le métabolisme minéral du calcium, du phosphore, du potassium, du silicium, du magnésium, mais aussi dans celui du cholésterol, des lipides et des protides. Elles influencent l'équilibre acido-basique, l'hydratation des tissus, l'équilibre thermique, la trophicité des phanères et des os dans les processus de défense. Elle interviennent également dans les fonctions digestives, respiratoires et circulatoires.

MORFOLOGIA GLANDELOR PARATIROIDE ȘI ROLUL LOR ÎN EMBRIOGENEZĂ ȘI ORGANOGENEZĂ

PRIVIRE MORFOLOGICĂ DE ANSAMBLU ASUPRA MODULUI DE A REACȚIONA ȘI ASUPRA ANATOMIEI PATOLOGICE GENERALE A PARATIROIDELOR *

După ce am studiat variațiile morfologice ale paratiroidelor în diversele condiții fiziologice, experimentale sau patologice, este binevenită o privire de ansamblu asupra principalelor modificări pe care le suferă aceste glande, sau părțile lor constitutive, în aceste condiții diferite.

MODIFICĂRILE DE VOLUM, DE GREUTATE, DE COLORAȚIE ȘI DE CONSISTENȚĂ ALE PARATIROIDELOR

Mărirea volumului uneia sau mai multor paratiroide s-a observat în tumorile adenomatoase sau carcinomatoase a acestor glande, tumori însoțite de cele mai multe ori de o alterare osoasă de tipul osteozei paratiroidiene.

O mărire mai puțin importantă de volum a fost observată și în alte afecțiuni osoase, ca osteomalacia, rahitismul, sau în sindromul consecutiv devierii bilei în afara intestinului.

Paratiroidele au fost de asemenea hipertrofiate după ablația corpusculilor carotidieni, și la o cincime din cazuri, în afecțiunile renale. Variațiile ponderale întîlnite în aceste condiții sînt paralele cu cele ale volumului.

Colorația glandei variază în funcție de vascularizarea ei, și de conținutul mai bogat sau mai sărac în lipoizi intracelulari și țesut adipos interstițial. Consistența glandei variază de asemenea cu vascularizarea ei, cu densitatea celulelor, cu abundența țesutului adipos și a țesutului conjuctiv în general.

Reducerea volumului și a greutății paratiroidelor, sau cel puțin reducerea parenchimului lor a fost observată de numeroși autori.

Citâm lucrările lui Benjamin (1902), Pepere (1906), Verbély (1907), Thompson (1907), Bliss (1911), Thompson, Leighton

* În colaborare cu M. Goldștein, în *Traité d'endocrinologie*, vol. II, fasc. I, Iași, 1935, p. 143.

şi Swarts (1909), Laignel-Lavastine şi Duhem (1912—1920), Mooser (1920), Ritter (1920), Strauch (1922), Lindemann (1922), Kurokawa (1924), Herxheimer (1926) etc.

Astfel, Thompson a observat că în 12 cazuri de atrepsie infantilă, paratiroidele se găsesc cu greu şi că dimensiunea lor este pe jumătate mai mică decît aceea constatată în stare normală. Reducerea ţesutului glandular era destul de frecvent însoţită de proliferarea ţesutului conjunctiv, de sclerozarea organului. Alteraţii de scleroză ale paratiroidelor au fost observate de Pepere care a remarcat în unele cazuri şi o degenerescenţă mixomatoasă a ţesutului conjunctiv.

Scleroza a fost constatată şi de Erdheim (1910), Claude şi Schmiergel (1908) la epileptici, de Laigne-Lavastine şi Duhem la alienaţi, de Moser (1920), Ritter (1920), Strauch (1922), Amat (1923) în rahitism, osteoporoză sau osteomalacie.

Herxheimer a observat scleroza la un bătrîn, dar şi la un tuberculos în vîrstă de 18 ani. Kurokawa a remarcat-o în tuberculoza cronică, precum şi în starea timico-limfatică, iar Krauss (1923), în unele cazuri de diabet. Experimental scleroza paratiroidelor a fost observată de Thompson, Leighton şi Swarts (1909) şi de Leriche şi Yung (1933), în urma ligaturii vaselor paratiroidiene. Dar scleroza poate să lipsească. Acest lucru s-a întîmplat în cazul descris de Lindemann (1922) (obezitate şi osteoporoză) cînd nu s-au găsit decît trei paratiroide, dintre care două depăşind cu greu dimensiunile unei gămălii de ac.

În ceea ce priveşte diferitele părţi constitutive ale paratiroidelor, trebuie să notăm în primul rînd că volumul celulelor paratiroidiene a crescut după ablaţia ganglionului cervical superior, cu sau fără secţionarea altor ramuri ale simpaticului.

Hipertrofia şi hiperplazia celulelor paratiroidiene au fost de curînd observate de Juanita Thompson (1933) la şobolani supuşi unui regim sărac în iod şi calciu. Modificări opuse însoţite de picnoza nucleilor, au fost observate de Juanita Thompson la şobolanii care au primit o alimentaţie bogată în iod şi calciu.

O micşorare a volumului (atrofia) acestor celule a fost observată în unele cazuri de tetanie. Houssay şi Sammaltino (1933) au observat atrofia celulelor paratirodiene după hipofizectomie, extirparea pancreasului şi mai accentuat cînd ultimele două condiţii erau îndeplinite, în acelaşi timp.

Diferitele tipuri celulare au variat în anumite condiţii. Astfel, celulele clare se întîlnesc mai ales în perioada fetală sau la noul născut şi în cele mai multe cazuri de adenom paratiroidian. Celulele întunecate predomină în rahitism (Ritter 1920) sau în artrita anchilozantă, la adult (Klara Noodt 1922, Szamarin 1928). Cercetările lui Hartwich (1922), însă, n-au confirmat din acest punct de vedere rezultatele obţinute de Ritter. Celulele oxifile rare în copilărie şi tinereţe, cresc cu îmbătrînirea.

Nucleii celulelor parenchimatoase suferă şi ele variaţii. În timp ce la celulele clare şi principale, în general, nucleii sînt rotunjiţi, destul de voluminoşi deschişi la culoare, cu unul sau mai mulţi corpusculi mai voluminoşi (nucleoli ?) şi cu granulaţii de volum mai mic, la celulele eozinofile, sînt

dimpotrivă de culoare închisă, picnotici. În unele cazuri volumul nucleilor se poate mări. Mitozele, care la unele specii par frecvente epoca de dezvoltare, devin dimpotrivă rare mai tîrziu.

Diferitele componente chimice ale celulelor paratiroidiene suferă şi ele variaţii pe care le vom arăta pe scurt.

SUBSTANŢE LIPIDICE ŞI DEGENERESCENŢA GRASOASĂ

Schell (1913) admisese existenţa unei astfel de degenerescenţe a celulelor paratiroidiene, dar Herxheimer (1926) crede că nu poate fi considerată ca demonstrată din cauza marilor cantităţi de grăsime care se găsesc constant în celulele paratiroidiene.

Oricum ar fi, s-a observat în anumite împrejurări, o supraîncărcare cu grăsime a acestor celule.

Aceasta se întîlneşte de obicei la bătrîneţe. Harvier (1904) a constatat-o în cazuri de difterie şi în două cazuri de uremie. Thompson şi Harris (1909) au văzut şi ei o mare cantitate de substanţe lipoidice intracelulare şi interstiţiale, în diferite infecţii şi mai ales în pielonefrite. Amat (1924) a descris şi el cazuri de supraîncărcare lipoidică a celulelor paratiroidiene. Posibilitatea realizării ei experimentale este greu de afirmat. Noi am remarcat o mare abundenţă de substanţe lipoidice în celulele paratiroidiene a iepurilor de casă hipertiroidizaţi. Herxheimer (1926) consideră patologică scăderea grăsimii în celulele paratiroidiene. Dar adaugă că n-a găsit nimic în acest sens în literatura medicală şi că el însuşi n-a observat această modificare decît în focarele de proliferare sau în glandele formate mai ales din celule oxifile care sînt, în general, mai sărace în grăsime.

În ceea ce ne priveşte, trebuie să spunem, că am văzut şi cazuri în care aceste celule erau la fel de bogate în grăsime.

Gossman (1927), care a studiat lipoizii paratiroidieni în 103 cazuri diferite, n-a observat lipsa aceasta, decît de 6 ori printre care la 3 copii între 5 şi 8 luni, un copil de un an, obez şi anemic, un altul de 9 ani cu endocardită (o singură glandă examinată) şi la un bărbat de 45 de ani, suferind de miocardită şi aortită.

Din punct de vedere experimental, unul dintre noi, împreună cu Trofimov (1935) a observat scăderea lipoizilor intracelulari după castrarea orhitică şi uneori, după injecţii cu insulină.

Ohmori (1929) a descris fragmentarea picăturilor lipoidice după injecţii cu clorură de potasiu. Guizetti (1906—1909), a găsit glicogenul foarte abundent în paratiroidele indivizilor morţi de diabet, piemie şi septicemie şi uneori de anemii grave, sau la morţii prin sincopă cloroformică, dar a găsit de asemenea glicogenul abundent şi uniform distribuit la copii normali.

Acest autor n-a găsit, în cazurile mai sus citate, glicogenul numai în celule, dar şi în vasele limfatice şi Herxheimer a tras concluzia că trebuie admise influenţe care măresc nu numai producţia de glicogen celular, dar şi emisia lui pe căile limfatice.

Dimpotrivă, Guizetti (1906—1909) a găsit aceeaşi substanţă scăzută în nefrite, ciroze hepatice, atrofia acută a acestui organ la pneumonici, în cazurile caşectice, în cazurile de degenerescenţă amiloidă şi de asemenea în două cazuri de tetanos traumatic ceea ce s-ar datora contracţiilor musculare prelungite. Noodt (1922), afirmă, contrazicîndu-l pe autorul precedent, că bolile infecţioase sau altele, nu exercită nici o influenţă asupra glicogenului paratiroidelor.

Konigstein (1910) a găsit glicogenul foarte abundent în celulele paratiroidiene în două cazuri de tetanos.

Yanasse a găsit dimpotrivă paratiroidele sărace în glicogen, într-un caz de tetanie şi în cazuri în care s-a constatat hiperexcitabilitate catodică.

Strada (1909) a făcut aceeaşi constatare într-un caz, dar glandele au fost fixate tîrziu şi glicogenul ar fi putut să dispară.

Pexa (1910) a găsit şi el paratiroidele foarte bogate în glicogen la copiii spasmofili şi supuşi unui regim sărac în calciu.

Herxheimer (1926) a făcut aceeaşi constatare într-un caz de tetanie infantilă, şi, de asemenea, la mulţi alţi copii, şi la un bărbat de 31 de ani. Glicogenul era foarte abundent nu numai în celule, dar mai ales în spaţiile limfatice perivasculare.

ACUMULAREA PIGMENTARA IN PARATIROIDE

Hueck consideră probabilă, prezenţa de pigment lipofuscinic în celulele paratiroidiene. Lubarsch (1922) a pus la îndoială acest fapt. Danisch (1924) nu l-a găsit nici el.

Herxheimer (1926) a găsit granulaţii pigmentare în celulele paratiroidiene a două persoane în vîrstă, dar nu se poate pronunţa asupra naturii lor.

Parhon (1910) le-a observat şi el într-un caz de pelagră. Koopmann (1921) şi Danisch (1924) au observat fiecare cîte un caz de hemacromatoză generalizată, cu prezenţă de hemosiderină şi în celulele paratiroidiene.

DEGENERESCENŢA HIDROPICA A PARATIROIDELOR

Frecvenţa acestei forme de degenerescenţă a fost afirmată de Benjamin (1902), şi de Petersen (1903), care o găseşte în 25% din cazurile lui, şi de asemenea de Thompson (1907) şi Koopmann (1921). Dar Möller (1911) şi Herxheimer (1926) fac, pe bună dreptate, anumite rezerve asupra afirmaţiilor autorilor precedenţi. Haberfeld (1911) a observat degenerescenţă hidrică în cazurile în care exista şi degenerescenţă amiloidă.

În ceea ce priveşte coloidul paratiroidian, el a fost găsit mărit în timpul sarcinii (Hartwich 1922) ca şi în boala lui Addison şi în tetanosul cu evoluţie rapidă (Harvier şi Babonneix 1909).

Acumularea acestei substanţe poate fi destul de importantă pentru a da naştere unor formaţiuni chistice, şi, acestea din urmă pot ocupa cea mai

mare parte a organului. Verebély (1907) a găsit asemenea formații în 15% din cazurile examinate.

Trebuie să amintim că unele chiste ale paratiroidelor reprezintă vestigii ale celei de-a treia sau a patra pungi branhiale, sau a corpului ultimobranhial, și că hemoragiile pot avea ca rezultat formarea cavităților pseudochistice în organele de care vorbim.

S-a atribuit de asemenea un rol asemănător degenerescenței hidropice a celulelor paratiroidiene.

Țesutul interstițial al paratiroidelor suferă de asemenea variații în funcție de diferitele condiții fiziologice și mai ales patologice. Vom spune cîteva cuvinte despre aceste variații lăsînd la o parte scleroza de care am mai vorbit.

INFILTRAȚIA GRĂSOASĂ A PARATIROIDELOR

Am văzut că paratiroidele conțin frecvent țesut adipos între cordoanele sau lobulii celulelor parenchimatoase. Acest țesut sporește de obicei cu vîrsta, dar se întîlnește și la copii.

Petersen (1906), l-a constatat la un copil de 3 ani și jumătate, iar Getzowa la unul de 16 ani.

Mironescu (1908) l-a găsit abundent la o femeie bolnavă de pelagră. Hartwich (1922) și Danisch (1924—1925), au observat că abundența acestui țesut poate duce la hipertrofia organului. În cazurile cașectice grăsimea interstițială dispare sau este considerabil redusă; în astfel de cazuri Verebély (1907) a observat celule rotunjite sau stelate și cu granulații galbene pigmentare. A considerat aceste elemente, celule adipoase atrofiate.

DEGENERESCENȚA AMILOIDĂ A PARATIROIDELOR

Această alterație a fost observată de mai mulți autori ca Pepere (1906), Schmorl (1906—1907), Yanasse (1907), Schilder (1909), Haberfeld (1910—1911), Möller (1911), Herxheimer (1926). Ea coexistă de obicei cu amiloidoza altor organe.

Astfel, Schilder a întîlnit-o în 8 din 9 cazuri de amiloidoză generalizată. De obicei este localizată la arterele sau venele mici, dar se poate localiza și la capilare. Această degenerescență poate fi dispusă în focare și să predomine mai ales la periferia organului.

Cînd este foarte accentuată poate interesa și țesutul conjunctiv. Dacă este foarte pronunțată și localizată mai ales la vasele capilare, poate fi însoțită de atrofia prin compresiune a celulelor paratiroidiene.

MODIFICĂRILE CIRCULATORII (ANEMIE, CONGESTIE, EDEM, HEMORAGII) ALE PARATIROIDELOR

Herxheimer (1926) a remarcat pe bună dreptate, că anemia paratiroidelor poate reprezenta o manifestare locală a unei stări de anemie generală, sau poate fi urmarea unei tulburări locale datorate comprimării vaselor, după cum a afirmat Benjamin (1902) în cazuri de gușă.

Acelaşi lucru pare a se întîmpla şi în cazul congestiei. Aceasta poate fi observată la bolile cardiace cu stază venoasă.

Edemul pe care Leriche şi Young (1933) l-au descris recent după extirparea ganglionului cervical superior, cu sau fără anumite ramuri ale simpaticului, poate fi însoţit şi de alteraţii degenerative ale glandelor, după cum au notat Thompson şi Harris.

Hemoragiile şi urmările lor (prezenţă de pigment hematic, de fier) sînt des întîlnite la copii, dar mult mai rar la adulţi.

Kohn (1900) Erdheim (1901, 1904, 1906), Benjamin (1902), Petersen (1903), Pepere (1906), Verebély (1907), Auerbach (1910), Piazotta (1911), Brandenstein (1911), Polini (1911, 1912, 1933), Grosser şi Bethe (1915), Möller (1916), Koopmann (1912), Hartxwich (1922) au observat hemoragii în paratiroide. Dar Heberfeld (1911) care a găsit un caz de hemoragie la 7 cazuri, la copii, n-a găsit în literatură decît 4 cazuri de adulţi, descrise de Erdheim (1904), Pepere (1906) şi Verebély (1907).

De atunci, Cordier (1902) a mai găsit hemoragii la un adult suferînd de tetanie, Koopmann (1921) în 3 cazuri fără simptome paratiroidiene şi Herxheimer (1926) la un tuberculos de 45 de ani.

După Erdheim (1904—1906) hemoragiile au loc mai ales la periferia organului, iar hematiile pot difuza în interstiţiile dintre celulele parenchimatoase.

Se constată de asemenea formarea unor pseudochişti al căror conţinut este format din hematii şi al căror perete este alcătuit de celule paratiroidiene. Acestea din urmă sînt înalte şi cu dispoziţie în palisadă, mai ales în cazul hemoragiilor mai vechi şi parţial resorbite. În leucocite dar şi în celulele paratiroidiene şi în ţesutul conjunctiv se observă pigmenţi hematici.

S-ar părea că focarele hemoragice pot persista timp de luni de zile, dar apoi hematiile suferă încetul cu încetul un proces litic. În cele din urmă, în locul lor, nu se mai găseşte decît pigment hematic. Apoi, şi acesta dispare. După Yanasse pigmentul poate persista pînă la vîrsta de 5 ani la copiii care au avut hemoragie la naştere.

În focarele mari, hematiile persistă mai mult timp decît în cele mici. La adulţi ţesutul conjunctiv de la periferia focarelor hemoragice suferă un proces de proliferare. Yanasse (1908), Haberfeld (1911) au insistat asupra faptului că hemoragii repetate pot avea loc în aceeaşi glandă. Haberfeld a atras atenţia asupra faptului că prin comprimarea ţesutului parenchimatos, hemoragiile pot împiedica dezvoltarea lui ulterioară, fapt pe care Hartwich (1922) nu l-a putut confirma.

Hemoragiile au fost mai ales întîlnite în cazuri de tetanie sau la copii cu hiperexcitabilitate electrică (Erdheim, Yanasse, (1909), Harvier (1909), Haberfeld (1911)), dar pot fi întîlnite şi în afara acestor cazuri.

Par a fi des observate in cazurile de tuse convulsivă. Par a fi favorizate sau provocate de asfixia noilor născuţi, de eforturile respiratorii în tusea convulsivă, şi de tulburările respiratorii în general. Lipsa valvulelor în venele paratiroidiene pare să constituie după Haberfeld, o predispoziţie pentru apariţia hemoragiilor.

LEZIUNI INFLAMATORII ALE PARATIROIDELOR

Aceste leziuni sînt rare în afecțiunile acute, atît de rare încît Biedl a afirmat că pînă atunci n-au fost descrise inflamații acute ale paratiroidelor.

Astfel de leziuni n-au fost întîlnite decît o dată la 15 cazuri de Koopmann, care s-a ocupat de această problemă.

Haberfeld (1911), Yanasse (1921) au remarcat focare inflamatoare într-un caz de anemie pernicioasă (în cele 4 paratiroide). Grosser și Petke (1911), Guizzetti au întîlnit și ei astfel de leziuni în tetanosul traumatic, iar Wirth în tetania gastrică.

Kraus (1924) a observat o infiltrație de limfocite și de celule plasmatice în paratiroide, într-un caz de sclerodermie. De asemenea, Erdheim (1904) și Yanasse au putut observa în cazuri de piemie, embolii microbiene (coci) în paratiroide. Dietrich (1924) a reușit să provoace leziuni inflamatoare experimentale în aceste organe, însoțite de simptome de tetanie.

ОБЩИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА СПОСОБ РЕАГИРОВАНИЯ И ОБЩУЮ ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ АНАТОМИЮ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор изучает общую патологическую анатомию околощитовидных желез.

Излагаются, последовательно, изменения объема, веса и окраски околощитовидных желез, гипертрофия, гиперплазия и атрофия, дистрофии, изменение интерстициальной ткани, изменения кровообращения (анемия, гиперемия, отек, кровотечения), а также воспалительные поражения околощитовидных желез.

VUE MORPHOLOGIQUE D'ENSEMBLE SUR LE MODE DE RÉACTION ET L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DES GLANDES PARATHYROÏDES

RÉSUMÉ

L'auteur étudie l'anatomie pathologique générale des glandes parathyroïdes.

Il expose successivement les modifications de volume, de poids et de coloration des parathyroïdes, l'hypertrophie, l'hyperplasie et l'atrophie des cellules parathyroïdiennes, l'accumulation de pigments, la dégénérescence hydropique des parathyroïdes, les modifications du tissu interstitiel, la dégénérescence amyloïde, les modifications circulatoires (anémie, congestion, œdème, hémorragies), ainsi que les lésions inflammatoires des parathyroïdes.

ÎNCERCĂRI DE EMBRIOGENEZĂ DIRIJATĂ*

ACȚIUNEA PARATHORMONULUI ASUPRA DEZVOLTĂRII EMBRIONULUI DE GĂINĂ

Continuînd cercetările noastre asupra posibilităților de influențare a embriogenezei, am urmărit acțiunea parathormonului asupra dezvoltării embrionare la găină.

Cercetările anterioare ne-au indicat unele date privitoare la procesul de osificare la embrionul de găină și posibilitatea de a acționa asupra lui prin modificarea metabolismului glucidic, cu ajutorul insulinei.

În lucrarea de față am căutat să vedem dacă parathormonul, un hormon care acționează efectiv asupra osului animalului adult, poate influența osificarea embrionară.

METODA DE LUCRU

Am lucrat pe ouă de găină rasa Leghorn și Rhode-Island, împărțite în 5 loturi, care au fost tratate prin picături depuse pe corioalantoidă, după efectuarea unei ferestre.

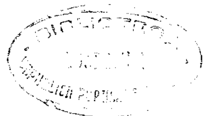
Lotul nr. 1: Compus din 70 de ouă injectate și 30 de martori. Primele au primit zilnic 0,04 U parathormon Lilly într-o picătură, începînd din ziua a 7-a, timp de 12 zile (0,48 U. doza totală). Din acest lot, 5 ouă au primit cîte 6 picături, adică 0,25 U pe injecție (3 U. doza totală).

Lotul nr. 2: 35 de ouă au primit zilnic apă distilată o picătură timp de 12 zile, începînd tot din ziua a 7-a.

Lotul nr. 3: 35 de ouă injectate și 15 martori. Primelor li s-a administrat parathormon din ziua a 7-a, cînd au primit 0,10 U., iar în ziua a 8-a și a 9-a cîte 0,40 U. (0,90 U. doza totală).

Lotul nr. 4: 70 de ouă injectate și 30 de martori se injectează din ziua a 7-a cu 0,40 U. parathormon zilnic, timp de 6 zile (2,4 U. doza totală); 6 ouă din acest lot au primit 1,20 U. de injecție.

* În colaborare cu M. Bălăceanu și N. Albu. Publicat în Studii și cercetări de endocrinologie, 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 79.



Lotul nr. 5: 30 de ouă injectate zilnic cu gluconat de Ca 10%, 3 picături zilnic (0,6 mg Ca pe injecție), 7 injecții în total, începînd din ziua a 7-a (doza totală 0,42 mg Ca).

Puii au fost observați și cîntăriți la ecloziune; au fost sacrificați o parte la ecloziune, alții la 1 1/2 lună și la 3 luni, cîntărindu-se organele și făcîndu-se raportul greutății organelor la greutatea corpului; s-au prelucrat histologic glandele endocrine. Restul au fost urmărite în evoluție; pînă la 11 luni nu au prezentat vreo deosebire evidentă față de martori. S-a făcut examenul radiologic al membrelor posterioare la ecloziune, la 1 1/2 lună și la 3 luni.

REZULTATE OBȚINUTE

Tratamentul a fost bine tolerat pentru dozele folosite. Mortalitatea a fost relativ mică. Într-un număr redus de ouă, care au primit doze mai mari (1,20 U. de injecție) embrionii au murit în cursul tratamentului sau la ecloziune. Restul au eclozat în termen fiind normal conformați și avînd greutăți normale; ulterior s-au desvoltat normal.

Radiografiile membrelor făcute la ecloziune, la 1 1/2 lună și la 3 luni nu au arătat modificări față de radiografiile de control făcute la martori.

EXAMENUL HISTOLOGIC AL ORGANELOR

Hipofiza: nu a prezentat deosebiri între injectați și martori.

Tiroida: prezintă un aspect activ, cu multe bule de resorbție, vezicule golite de coloid, celule înalte, poate ceva mai puțin înalte la martori.

Paratiroidele: aspect uniform, omogen, fără deosebiri față de animalele de control.

Suprarenala: la puii sacrificați la ecloziune, medulara relativ redusă.

Epifiza: nu sînt deosebiri între injectați și martori. Structura variază cu vîrsta, elementelor acinoase par să se reducă numeric la animalele mai în vîrstă.

Gonadele: de asemenea nu au fost deosebiri evidente.

Ficatul și *pancreasul*: nu au prezentat modificări.

DISCUȚIA REZULTATELOR

În lucrări anterioare am mai avut prilejul să constatăm acțiunea diferită a hormonilor pe animalul adult și pe embrion (tiroxina (11), insulina (12)). Problema naturii hormonilor embrionari și a identității lor cu ai adultului, precum și aceea a reglării hormonale embrionare, sînt dintre cele mai discutate și mai puțin clarificate astăzi în endocrinologie.

Pentru parathormon, putem spune că cercetarea noastră este printre puținele care încearcă să aducă o contribuție la această chestiune.

După Venzke (16), la embrionul de găină, la 148 de ore (circa 6 zile), grupurile celulare, provenite din pungile 3—4 viscerale, care vor forma paratiroida, sînt individualizate pe suprafaţa posterolaterală a tiroidei. La 165 de ore (aproape 7 zile) sînt bine individualizate şi împărţite în două grupuri; la 400 de ore (circa 16 zile) sînt prezente 3 feluri de celule paratiroidiene.

Aceste fapte au fost confirmate prin cercetări cu carbon marcat de Schrier şi Hamilton (14).

Pe baza datelor morfologice, Parhon susţine că celulele paratiroidiene fetale par a funcţiona activ în momentul funcţionării oaselor.

După Studiţki (15), diferenţierea paratiroidelor la embrionul de găină este netă în ziua a 7-a de incubaţie. În ziua a 8-a, ele sînt reprezentate de nişte corpuri mici, elipsoidale, cîte două de fiecare parte, în imediata vecinătate a tiroidei. Studiţki găseşte celule oxifile (cu anumită tehnică) încă din ziua a 7-a, iar în ziua a 8-a, deci la începutul osificării distinge cele 3 feluri de celule şi consideră paratiroida funcţională în acest moment, cu atît mai mult, cu cît atunci apar incluziile lipidice paratiroidiene, incluzii pe care el le socoteşte un semn de activitate al glandei. În acest sens amintim că Parhon şi Cernăuţeanu-Ornstein (8) constată creşterea lipidelor în paratiroida rămasă după paratiroidectomia unilaterală, ceea ce se poate interpreta ca o hiperfuncţionare compensatorie. Tot un semn de activitate ar fi, după Studiţki, greutatea glandei, aspectul vacuolar al celulelor după fixări în sublimat, ca şi creşterea celulelor şi intensificarea activităţii mitotice. Structura definitivă a glandei este atinsă în a 10-a şi a 11-a zi de incubaţie. Semnele de activitate, ale glandei paratiroide variază în funcţie de perioadele de creştere şi de diferenţiere, fiind maxime în zilele 8, 9, 11 şi 15 de incubaţie, probabil în legătură cu scăderea calcemiei, calciul sanguin fiind absorbit de schelet.

În ce măsură aceste aspecte morfologice, destul de uniforme, corespund unei stări de funcţiune, ceea ce ne-ar duce la concluzia că paratiroida embrionară este activă, este destul de greu de spus şi nu sînt încă argumente suficiente pentru a o afirma.

Bargmann (citat după (6)) crede că pe baza structurii morfologice nu se poate trage nici o concluzie despre funcţia acestei glande, la embrion în general, deoarece numai la embrionul uman apar toate tipurile de celule paratiroidiene cunoscute.

Extracte nu s-au putut face, date fiind dimensiunile foarte mici ale glandei embrionare.

Cele mai multe date sînt obţinute pe baza corelaţiilor materno-fetale la mamifere. Se ştie că la embrion calcemia este mai mare decît la mamă (Plass, Sato şi Bodansky, citaţi după (14)).

Scăderea calcemiei mamei, provocată prin scăderea calciului din hrană, duce la hipertrofia atît a paratiroidelor mamei, cît şi ale feţilor.

Paratiroidectomia mamei provoacă o mare hipertrofie a paratiroidelor feţilor.

Aceste fapte, plus reacţia paratiroidei embrionului de găină la implantarea de hipofiză anterioară pe corioalantoidă (Studiţki), reacţie pe care autorul o socoteşte răspunzătoare de apariţia condrodistrofiei în con-

diții de hipovitaminoză D, ar arăta că paratiroida embrionară este activă; totuși Sun, (citat după (14)) crede că paratiroida embrionilor păsărilor este lipsită de activitate, iar Landauer o socotește puțin diferențiată, descriind mici modificări în condrodistrofie.

Administrarea de hormon paratiroidian la mamifere gestante a dus pe Cantarov, Stewart și Hansel (1938), Hoskins și Suyders (1928—1933) (citați după (15)) la concluzia că placenta nu este permeabilă pentru hormonul paratiroidian, deoarece fetii nu au fost influențați.

Ivanov (citat după (14)), făcînd injecții cu hormon paratiroidian timp îndelungat la șobolancele gravide, a obținut osteita fibrochistică la embrion, ceea ce ar demonstra permeabilitatea placentei și păstrarea efectului caracteristic al hormonului paratiroidian la embrionul mamifer.

În concluzie, pe baza datelor existente, este greu de spus dacă paratiroida embrionară este activă și deci nu se poate preciza momentul eventualei intrări în funcție a glandei.

Noi, am presupus că după ziua a 7-a, zi care precede cu foarte puțin începutul osificării la embrionul de găină (tibia ziua a 8-a) paratiroida trebuie să fie activă, intervenind probabil în procesul de osificare.

Asupra mecanismului de acțiune al parathormonului în general, și la pasăre în special, nu există încă o teorie unanim acceptată.

Notăm aici cele trei teorii cunoscute:

Teoria lui Collip, care presupune că parathormonul activează osteoclastele, ceea ce duce la demineralizare, cu creșterea proceselor fosfatazice (3). Aceasta ar fi confirmată de acțiunea locală a hormonului paratiroidian în caz de grefare a paratiroidei în os, care produce o resorbție osoasă marcată, fără calcifiere, în timp ce grefele de alte organe de control nu produc resorbție, ci dimpotrivă, o depunere de Ca în jurul grefei (4).

Teoria lui Albright (1), după care, hormonul paratiroidian ar regla eliminarea renală a fosfaților solubili. Excesul de parathormon ar crește pragul de eliminare a acestor fosfați, ceea ce duce la hiperfosfaturie cu hipofosforemie și la hipercalcemie compensatoare, care se produce pe seama demineralizării osoase.

În sfîrșit, teoria lui Mc Lean, Hasting și Compère (citați după (3)), după care hormonul paratiroidian ar acționa ca un catalizator și ar favoriza apariția unui complex fosfo-calcic solubil, neionizabil, care s-ar elimina ușor prin rinichi. În hiperparatiroidie, complexul fosfo-calcic s-ar produce în exces, ar crește eliminarea de P și Ca în urină. Compensator, se mobilizează rezervele minerale din oase, dar, dat fiind că acești compuși fosfo-calcici solubili conțin puțin Ca și mult fosfor, deficitul fosforat este foarte marcat și prin contrast, calciul rămîne în exces. Explicația este destul de largă și are nevoie de cercetări.

În ceea ce privește sindromul obținut prin administrarea de hormon paratiroidian la mamifere, lucrurile sînt suficient de bine cunoscute pentru a nu mai insista. Trebuie să notăm numai o sensibilitate scăzută a anumitor specii și anume la animalele cu alimentație vegetală (iepuri, cobai etc.), care reacționează puțin la administrarea de hormon paratiroidian. Administrarea lui în doze mici, la animalele tinere pe cale de creștere, nu

modifică creşterea generală, nici dezvoltarea ţesutului osos la ambele sexe (Burns, Woodmann, Carmeroz şi Cornmichael) (citaţi după (3)), în timp ce doze mari, repetate nemortale, la căţei, opresc creşterea şi dau simptomele tipice ale bolii lui Recklinghausen.

La păsări (găină), administrarea de hormon paratiroidian, 104 mg, în 15 zile (13) nu a dat osteita fibrochistică, ci numai modificări ale măduvei osoase.

La pasăre intervine un mecanism special de reglare a echilibrului mineral din sînge şi anume cel estrogenic, mecanism suplimentar necesar pentru a face faţă nevoilor foarte mari de calciu în timpul ovulaţiei pentru formarea cojii calcaroase a oului (la porumbel 500 mg Ca pentru fiecare ou, faţă de totalul de 3 g în schelet). Parhon şi Riedel au observat de mult variaţii mari ale calcemiei în raport cu ovulaţia şi s-au gîndit la variaţii în funcţia paratiroidelor. Cercetările făcute de Parhon şi Cahane (7) nu au pus în evidenţă modificări histologice în paratiroidă la găini, în diferite momente fiziologice (ouat, clocit).

Sub influenţa hormonilor estrogeni, spontan, o dată cu intrarea în perioada de activitate ovariană sau consecutiv administrării de estrogene, calcemia creşte, atingînd cifre de 4—6 ori mai mari decît valoarea normală, fără o creştere paralelă a calciului ultrafiltrabil (5). Concomitent se formează travee osoase în cavitatea medulară a oaselor. În momentul calcificării cojii, calcemia prezintă o scădere mare cu resorbţie osteoclazică bruscă şi intensă a osului medular. Administrarea de estrogeni la mascul duce de asemenea la hipercalcemie foarte însemnată şi la formarea de os foliculinic.

Dintre glandele endocrine numai paratiroida este indispensabilă pentru acest proces de calcifiere ; în lipsa ei se formează matricea proteică sub influenţa foliculinei, dar nu se produce calcificarea ei, iar animalul prezintă o tetanie gravă (2).

În ceea ce priveşte rezultatele noastre, interpretarea lor este destul de dificilă în lumina acestor date.

Ne-am pus problema eficienţei dozelor folosite ; totuşi proporţional cu masa greutăţii corporale a embrionilor, doza ar fi suficientă ; dozele mai mari nu au fost de altfel tolerate.

S-ar putea ca, după Collip, hormonul paratiroidian să acţioneze prin reactivitatea osteoclastelor cu mobilizarea de calciu din os. În cazul nostru, în stadiul de dezvoltare în care am lucrat, osul nefiind încă format, calcifierea fiind abia începută, hormonul nu poate să mobilizeze calciul din alte rezerve decît osul, şi de aici lipsa lui de acţiune.

În cazul acesta, este probabil că acţionînd la o vîrstă mai înaintată, s-ar putea influenţa rezervele de calciu din os.

Embrionul, avînd însă alte depozite de calciu decît osul (în gălbenuş 0,33—0,36% săruri minerale, din care 12,21—13,21% săruri de calciu, în albuş săruri 0,30—0,66% din care calciul 1,74—2,90%) s-ar fi putut ca parathormonul administrat să fi mobilizat aceste rezerve. Ne întrebăm atunci de ce nu s-a produs o calcificare precoce, consecutivă acestei hiper-

calcemii, lucru pe care am încercat să-l controlăm, administrînd calciul ca atare (la un lot de 30 de ouă injectate zilnic cu gluconat de Ca 10%, 0,6 mg Ca, doza totală 0,42 mg Ca) fără să obţinem modificări în calcificarea osului. Se vede din aceasta că procesul de mineralizare şi osificare a osului nu este numai sub influenţa variaţiilor compuşilor minerali din sînge, a căror reglare este sub influenţa paratiroidei, ci ar fi un proces mult mai complex.

Noi am văzut că prin tratamentul cu insulină (prin modificările metabolismului glucidic în sensul unui aport insuficient de glucoză în os), s-au produs tulburări masive în procesele de creştere şi mineralizare osoasă.

S-ar putea ca în această perioadă de dezvoltare un rol important să revină hormonului de creştere. Se ştie că acest hormon nu s-a putut izola pînă în prezent de hormonul diabetogen (2) şi că acţiunea de creştere s-ar putea explica prin intermediul metabolismului glucidic, care în acest stadiu de dezvoltare are o importanţă deosebită.

În experienţa noastră se mai pune problema unei specificităţi a speciei pe care am lucrat.

Reiese din cele de mai sus că păsările au un mecanism de reglare minerală, special. Există la aceste animale un tip special de corelaţie ovariană paratiroidiană, caracteristică speciei în virtutea căreia prin intervenţia paratiroidei organismul reacţionează prin creşterea calcemiei pînă la de 6 ori valoarea normală, fără să apară simptomele de decalcificare pe care le fac mamiferele. Această calcemie enormă este suportată tot atît de bine şi de mascul, dacă este provocată artificial. Dozele utilizate de noi ar produce variaţii ale calcemiei care pentru specia respectivă, obişnuită cu variaţii mari ale calcemiei, ar fi insuficiente, mai ales în perioada de 8—15 zile, care, după S t u d i ţ k i, ar fi perioada de activitate paratiroidiană intensă, scheletul absorbind calciul din sînge, iar scăderea calciului stimulînd paratiroida.

Nici teoria lui Mc L e a n, H a s t i n g şi C o m p è r e nu poate da o explicaţie satisfăcătoare în cazul nostru.

Dat fiind, că datele din literatura privind această problemă sînt puţin numeroase şi că experienţa noastră a dat rezultate negative, sînt necesare cercetări în continuare, cu un studiu biochimic aprofundat, deoarece s-ar putea ca hormonul paratiroidian să fi dat modificări fine biochimice, fără a ajunge la leziuni vizibile din punct de vedere histologic.

CONCLUZII

Parathormonul administrat zilnic în picături pe corioalantoidă la embrionul de găină începînd din ziua a 7-a, în doză totală de 0,48—7,2 U., nu a dat modificarea timpului de incubaţie şi nu a provocat la embrion sau la puiul urmărit timp de 10 luni vreo modificare evidentă în aspectul somatic şi în structura glandelor endocrine.

ОПЫТ НАПРАВЛЕННОГО ЭМБРИОГЕНЕЗА. ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ — ПАРАТГОРМОНА — НА РАЗВИТИЕ КУРИНОГО ЗАРОДЫША

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Ежедневное введение в хориоаллантоис куриного зародыша, начиная с 7-го дня его развития, до общей дозы 0,48—7,24 Е паратгормона, не изменило длительности инкубации и заметным образом не повлияло на макро- и микроскопическую картину эндокринных желез куриного зародыша и цыпленка, прослеженного в течение 10 месяцев.

Обмен кальция у птиц протекает по особому типу, чем, возможно, объясняются эти отрицательные результаты.

ESSAIS D'EMBRYOGENÈSE DIRIGÉE. L'ACTION DE LA PARATHORMONE SUR LE DÉVELOPPEMENT DE L'EMBRYON DE POULE

RÉSUMÉ

En instillations quotidiennes, à partir du 7e jour d'incubation, dans la chorio-allantoïde de l'embryon de poule, jusqu'à la dose totale de 0,48—7,24, la parathormone n'a pas modifié le temps d'incubation et n'a pas produit des changements évidents dans l'aspect macroscopique et microscopiques des glandes endocrines de l'embryon de poule, ou du paussin observé 10 mois durant.

Les auteurs discutent ces résultats négatifs et estiment qu'ils pourraient s'expliquer par l'espèce sujet des expériences, la regulation du métabolisme calcique des oiseaux étant d'un type spécial.

BIBLIOGRAFIE

1. Albright A. F. a. Reifenstein C., *The Parathyroid Gland and Metabolic Bone Diseases,* Baltimore, The Williams and Wilkins, 1948, p. 393.
2. Clavert J., *Contributions à l'étude de la formation des œufs télolécithes chez les oiseaux. Le mécanisme de la formation de la coquille,* Bull. Biol. de France et de Belgique, 1948, t. LXXXII.
3. Herman H., Noël R. et Policard A., *Les glandes endocrines. Embryologie, Histologie, Physiologie,* t. I, Pancréas, Lyon, 1948.
4. Hwei-Ya Chang, *Grafts of parathyroid and other tissues to bone,* Anat. Rec., 1951, t. III, nr. 1, p. 23.
5. Mandel J., Clavert J. et Mandel P. *Action de la parathyroïdectomie sur l'hypercalcémie d'origine folliculinique chez le canard: calcium ultrafiltrable,* C. R. Soc. Biol., Paris, 1952, t. CXLVI, nr. 21—22, p. 1805.
6. Möllendorff W., *Handbuch des mikroskopischen Anatomie des Menschen,* vol. 6, Belin, Bargmann Verlag, 1932, p. 2.

7. Parhon C. şi Cahane T., *Cercetări histologice asupra paratiroidelor la pasăre, în raport cu diferite faze ale funcţiunii de reproducere,* Congresul al XII-lea de neuropsiho-psihiatrie şi endocrinologie, Bucureşti, 1953.
8. Parhon C. et Cernăuţeanu-Ornstein, *Influence de l'extirpation d'une parathyroïde sur la teneur en lipides de la glande symétrique restée en place,* C. R. Soc. Biol., 1932, t. 110, p. 1935.
9. Parhon C. I. et Briescu M., *Recherches sur les variations structurales des parathyroïdes en raport avec les différentes conditions physiologiques ou expérimentales,* C. R. Soc., Biol. Paris, 1932, t. 109, p. 241.
10. Parhon, C. I. et Goldstein M., *Traité d'endocrinologie,* vol. II. *Les parathyroïdes,* Iaşi, 1933.
11. Parhon C. I. şi Albu N., *Încercări de dirijare a embriogenezei.* Nota III. *Acţiunea tiroxinei asupra dezvoltării embrionare şi postembrionare la găină,* Comunicările Acad. R.P.R., 1954, t. IV, nr. 1—2, p. 69.
12. Parhon C. I., Bălăceanu M. şi Albu N., *Acţiunea insulinei asupra dezvoltării embrionare la găină* în *Lucrările Sesiunii ştiinţifice a Secţiei de ştiinţe medicale a Academiei R.P.R. din 22—24 ianuarie 1954.*
13. Parhon C. I. et Constanţa Parhon-Ştefănescu, *Modifications de la moelle osseuse chez la poule traitée par l'hormone parathyroïdienne,* C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 903.
14. Schrier J. G. a. Hamilton G. L., *An experimental study of the origin of the paratyroïd and thymus glands (on the chick),* Esp. Zool. 1952, t. 119, nr. 1, p. 165.
15. Studiţki A. N., *Endocrinnîe correliaţii embrionalinoi evolutii vîsşih pozvonocinîh,* Dokl. Akad. Nauk. SSSR, Moscova, 1947.
16. Venzke W., *Morphogenesis of the parathyroid glands of chicken embryos,* Am. J. of. Vet. Rec. Chicago, 1947, t. 7, nr. 29, p. 421.

CERCETĂRI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

CERCETĂRI ASUPRA INFLUENȚEI EXERCITATE DE SĂRURILE DE CALCIU ȘI SODIU ASUPRA EVOLUȚIEI TETANIEI EXPERIMENTALE *

Ultimele comunicări ale lui Netter au atras din nou atenția asupra importanței biologice a calciului. Se cunoaște rolul acestui element în fenomenele de coagulare a sîngelui și laptelui în activarea fermentului pancreatic, în excitabilitatea fibrelor musculare, în creștere etc.

Toate aceste fapte au importanță dar nu ne vom ocupa de ele în prezenta lucrare. Voim să vorbim aici numai de influența sărurilor de calciu și sodiu asupra evoluției tetaniei experimentale.

Lui Sabattani îi revine meritul de a fi arătat acțiunea moderatoare a calciului asupra scoarței cerebrale, influență confirmată de Roncoroni și Regoli.

Torindo Silvestri a susținut că anumite fenomene spasmodice ca: tetania, eclampsia, spasmul glotei s-ar datora unei insuficiențe a sistemului nervos central în calciu.

Parhon a formulat de asemenea, în 1904, ipoteza că tetania ar putea fi datorită unei micșorări a calciului în sistemul nervos. Geneza acestei idei a fost următoarea: un număr destul de important de fapte i-au îngăduit să susțină, împreună cu Papinian părerea că glanda tiroidă intervine într-un mod foarte activ în asimilarea calciului. Dar tetania apare după extirparea aparatului tiro-paratiroidian cînd calciul trebuie să se elimine în exces sau cel puțin să nu se asimileze suficient. Dacă ne amintim faptul stabilit de Sabattani, se vede că ideea unei relații între o tulburare în asimilarea calciului în sistemul nervos și tetanie apare de la sine.

Totuși el n-a exprimat această idee: și ceea ce l-a reținut a fost mai ales faptul că, după cercetările lui Gley, Vasale, Jeandelize,

---

* În colaborare cu C. Urechia. Publicat în Comptes rendus du Congrés des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Geneva — Lausann, aug. 1907.

tetania nu se datorește insuficienței tiroidiene ci celei paratiroidiene. Însă faptele pe care le aducea în această lucrare nu priveau decît tiroida.

Lui Silvestri îi revine meritul de a fi publicat cel dintîi această idee și amintind faptul citat mai sus, n-am avut intenția de a revendica o prioritate ci numai de a arăta că pornind de la premize mai mult sau mai puțin apropiate celor ale lui Silvestri, unul din noi a ajuns la o concepție asemănătoare.

În ultimul timp concepția respectivă a primit sprijinul cîtorva fapte de cea mai mare importanță; aceste fapte au inspirat cercetările ce fac obiectul prezentei lucrări. Astfel, Oddo și Sarles au găsit o cantitate prea mare de fosfat de calciu în urina unui copil atins de tetanie, iar Robert Quest, analizînd creierul a trei copii morți de tetanie, a găsit un conținut, absolut și relativ, foarte mic de calciu. Conținutul în calciu a fost de 0,041; 0,047; 0,0535. Raportul Na/Ca era de 269, 240, 226 în loc de 150—160, mijlocia la copiii normali de aceeași vîrstă (citați după Netter).

În sfîrșit, mai recent, Netter a obținut vindecarea prin tratament cu clorură de calciu, în trei cazuri de tetanie la copii.

Dată fiind relația între tetanie și insuficiența paratiroidiană, ni s-a părut probabil că numitele glande trebuie să intervină în metabolismul calciului în centrii nervoși.

Netter, în mai multe din comunicările sale, a insistat asupra antagonismului electrolitic ce pare a exista între ionul sodiu și ionul calciu, astfel încît prezența în organism a unui exces de sodiu pare a echivala din punct de vedere funcțional cu o insuficiență calcică, după cum un exces de calciu pare a echivala cu o scădere a sodiului.

Bazați pe aceste fapte, ne-am întrebat care este influența sărurilor de sodiu și aceea a sărurilor de calciu asupra evoluției tetaniei experimentale.

Pentru a avea o soluție a problemei, am întreprins o serie de cercetări. Am extirpat aparatul tiro-paratiroidian, atît de complet pe cît ne-a fost posibil, la 20 animale pe care le-am injectat în majoritate cu soluții de clorură sau iodură de sodiu sau de calciu, păstrînd totuși un număr suficient de martori.

Experiențele noastre se împart în șase serii pe care le vom descrie succesiv, analizînd rezultatul obținut pentru fiecare. Vom încerca după aceea să sintetizăm aceste rezultate, deși socotim că cercetările trebuie înmulțite variind sarea întrebuințată, doza etc.

SERIA I

Experiența 1. Extirparea completă a aparatului tiro-paratiroidian la o cățea șoricară în greutate de 7,500 kg și căreia i s-a injectat 100 ml dintr-o soluție de clorură de sodiu 1%, la 18 mai dimineața.

19 mai, ora 10. Animalul, care la ora 8 nu prezenta fenomene manifeste de tetanie, rămîne acum culcat pe o parte, prezintă o polipnee foarte accentuată și convulsii clonice mai ales ale trenului posterior. Din timp în timp tremurături exacerbate.

La ora 11 i se injectează din nou o soluţie de clorură de sodiu 1 %, în peritoneu, în aceeaşi doză ca în ziua precedentă.

La ora 13, animalul prezintă o polipnee foarte intensă şi convulsii foarte accentuate; nu se poate ţine în picioare mai mult de cîteva clipe. Prezintă o adinamie manifestă.

La ora 15,30, fenomenele sînt încă şi mai grave; în afara contracţiilor clonice ale muşchilor şi a tremurăturilor, animalul, din timp în timp, prezintă spasme violente care îi zguduie întreg corpul. Temperatura corpului este sub normal. Prezintă un oarecare grad de conjunctivită şi de blefarită.

La ora 18, animalul este găsit mort. A supravieţuit operaţiei mai puţin de 36 ore.

Experienţa 2. 18 mai. Extirparea completă a aparatului tiro-paratiroidian la o căţea în greutate de 5,750 kg; injecţie intra-peritoneală de 100 ml dintr-o soluţie de clorură de calciu 1 % în apă distilată sterilizată.

19 mai. La ora 8 nimic de remarcat. La ora 10, animalul prezintă uşoare tremurături, mai ales în partea posterioară. Respiraţia este uşor accelerată. La ora 11, se injectează aceeaşi cantitate de clorură de calciu ca şi în ziua precedentă. La ora 13 animalul este în aceeaşi stare în ce priveşte tremurăturile. Dar starea sa generală pare mai bună. La ora 15^{30} tremurăturile au scăzut, respiră mai liniştit. La ora 18, tremură şi mai puţin decît la vizita precedentă.

20 mai. Animalul rămîne culcat într-o stare de adinamie. Tremurătura este puţin remarcată. I se face o nouă injecţie de 100 ml de clorură de calciu 1 % după care pare puţin ameliorat.

21 mai. Aceeaşi stare. Nouă injecţie la ora 12. La ora 17, animalul rămîne culcat şi fără forţă. Fenomenele spasmodice sînt puţin marcate. El sucombă în timpul nopţii. A trăit deci aproape 4 zile.

Experienţa 3. 18 mai dimineaţa. Extirparea completă a aparatului tiro-paratiroidian la o căţea în greutate de 5,250 kg. Păstrăm acest animal ca martor.

19 mai. La ora 8 animalul nu prezintă încă nimic anormal. La ora 13, animalul prezintă o tremurătură uşoară, mai puţin marcată decît aceea a animalelor precedente la aceeaşi oră. La ora 18, aceeaşi stare.

20 mai. Tremurătura a scăzut întrucîtva, dar animalul este trist, apatic, somnolent.

21 mai. Animalul a slăbit mult, tremurătura este de intensitate mijlocie; mers greoi; polipnee uşoară. Manifestă semne de bucurie dacă este mîngîiat.

23 mai. Animalul prezintă fenomene convulsive mai accentuate decît în zilele precedente. Şederea în picioare se face cu greutate. Respiraţia regulată neaccelerată. Uşoară blefarită.

24 şi 25 mai. Fenomenele convulsive se reduc, animalul scade mult în greutate.

26 mai. Nici o tremurătură; polipnee; mersul este greu din cauza adinamiei.

27 mai. Astenia este foarte accentuată, animalul rămîne culcat pe o parte; dacă este ridicat, se susține greu; respirația rară și superficială. Dimineața (28 mai) a fost găsit mort.

Dacă facem bilanțul acestei prime serii, vedem că fenomenele spasmodice s-au manifestat mai întîi, și cu mai multă intensitate, la animalul ce a primit clorură de sodiu și că o dată apărute, aceste fenomene s-au agravat foarte repede, animalul sucombînd în convulsii foarte puternice la mai puțin de 36 ore după operație.

La animalul căruia i s-a injectat clorură de calciu, tremurătura a început aproape în același timp ca la cel precedent dar a rămas în general puțin marcată. Însă starea generală s-a înrăutățit și animalul a sucombat la aproape patru zile după operație. Nu se poate spune că tetania a fost cauza morții. Injecțiile ne-au părut că atenuează tremurătura.

La martor, tremurătura s-a manifestat mai tîrziu, decît la cele două animale precedente. A atins maximul în a patra zi, apoi a scăzut din nou și animalul a sucombat în stare de cașexie la mai bine de nouă zile după operație.

Fenomenele spasmodice au fost la acest animal mai accentuate decît la cel care a primit injecțiile de clorură de calciu, însă mai puțin marcată decît la cel căruia i s-a administrat clorură de sodiu.

SERIA A II-a

Experiența 1. Extirpare totală a aparatului tiro-paratiroidian. Cățea în greutate de 5,750 kg. Operația a fost practicată la 22 mai dimineața. Se injectează în peritoneu 100 ml soluție clorură de sodiu 1%.

23 mai, ora 8. Animalul prezintă contracții fasciculare destul de fine, și o ușoară polipnee. La ora 9^{45} fenomenele se accentuiază. La amiază, se practică o injecție asemănătoare celei din ziua precedentă. La ora 15 fenomenele sînt mai accentuate; din timp în timp, prezintă convulsii clonice manifeste; polipnee, tahicardie. În comparație cu celelalte două animale din aceeași serie, starea sa este mai gravă.

24 mai. Animalul prezintă fenomene convulsive intense. Ușoară blefarită.

25 mai. Fenomenele convulsive sînt mai puțin marcate. Animalul este abătut, se ține cu greutate în picioare.

26 mai. Animalul prezintă din nou convulsii pronunțate. Polipnee. Se ține cu greutate în picioare. I se face la amiază, ca și în fiecare din zilele precedente, injecția de clorură de sodiu. La ora 2^{30} starea sa pare mai gravă; varsă.

27 mai. Animalul prezintă o stare de astenie, ca și o rigiditate a membrelor. La ora 11^{30}, prezintă o criză cu convulsii clonice amintind pe cele ale epilepsiei. Sucombă la ora 19, după ce primise o nouă injecție de clorură de sodiu (1%).

Experienţa 2. 22 mai. Dublă tiro-paratiroidectomie şi injecţie intraperitoneală de 100 ml clorură de calciu (1%) unui cîine în greutate de 4,060 kg.

23 mai. La ora 8 nimic de semnalat; la fel şi la ora 9^{45}. La ora 11^{45} se repetă injecţia. Nimic de remarcat. La ora 15 animalul prezintă tremurături uşoare, mai ales ale muşchilor părţii proximale a membrelor anterioare, cînd animalul rămîne în picioare. Este abătut, trist, apatic. Polipnee uşoară. Tahicardie la ora 18.

24 mai. Animalul este abătut, dispnee; nu prezintă fenomene convulsive. Se repetă injecţia din zilele precedente.

25 mai. Depresiunea animalului este încă şi mai marcată, dar nu prezintă fenomene convulsive.

26 mai. Nu are tetanie. Animalul sucombă la ora 9

Experienţa 3. 22 mai. Dublă tiro-paratiroidectomie la o căţea în greutate de 6,150 kg. O păstrăm ca martor.

23 mai. ora 8. Nimic de remarcat. La ora 9^{45}, se observă o uşoară tremurătură însă, animalul este destul de vioi şi de vesel. La ora 15, fenomenele convulsive sînt mai accentuate decît la cel tratat cu clorură de calciu, însă mai puţin accentuate decît la animalul căruia i s-a administrat clorură de sodiu

24 mai. Fenomenele convulsive sînt mai accentuate, în raport cu celelalte animale, el păstrează aceeaşi situaţie intermediară.

25 mai. Agravare a stării convulsive.

26 mai. Contracţiile musculare sau fasciculare sînt mai acuzate decît la animalul căruia i s-a administrat clorură de sodiu, dar este mai bine dispus decît acesta. Convulsii foarte intense, mai puţin intense totuşi la animalul cu clorura de sodiu. Rigiditatea membrelor. Din timp în timp stridor în raport probabil cu convulsiile muşchilor laringelui. Cîteodată aceste zgomote sînt urmate de o uşoară vărsătură mucoasă. Uşoară polipnee. Tahicardie.

28 mai. Animalul este mai calm.

29 mai. Animalul rămîne culcat, geme. Tremurături de intensitate mijlocie. Refuză alimentaţia, dar bea cu lăcomie.

30 mai. Animalul a slăbit mult. Tremurături reduse. Nu mănîncă.

31 mai. Convulsii pronunţate. Rigiditatea părţii posterioare. Geme. Sucombă în timpul nopţii.

Dacă voim să stabilim bilanţul acestei serii de experienţe, vedem că fenomenele convulsive au început mai devreme şi au fost, cel puţin la început, mai intense la animalul injectat cu clorură de sodiu. A murit înaintea martorului. Animalul care a primit clorură de calciu n-a prezentat decît puţine tremurături care, au apărut mai tîrziu decît la celelalte animale. Clorura de calciu exercită o acţiune calmantă împiedicînd apariţia fenomenelor convulsive. Aceasta n-a împiedicat animalul să sucombe cel dintîi, aproape la patru zile după operaţie. Animalul căruia i s-a adiministrat clorură de sodiu a trăit ceva mai mult de cinci zile, iar martorul aproape zece zile.

SERIA A III-a

Experiența 1. 25 mai. După extirparea totală a aparatului tiro-paratiroidian, se injectează intraperitoneal 100 ml clorură de sodiu soluție 1%.

26 mai. Animalul este abătut; prezintă de la ora 8 fenomene convulsive foarte marcate, tahicardie, polipnee. Bătăile inimii, foarte puternice se transmit cu forță în aorta abdominală unde sînt foarte bine perceptibile.

28 mai. Starea animalul s-a agravat. A suferit în ziua precedentă o nouă injecție și i se face azi a treia.

29 mai. Animalul prezintă tremurături, puțin intense și dispnee, rămîne culcat; nu mănîncă. In epigastru se simt bătăi puternice și izocrone cu acele ale inimii. La un sfert de oră după injecție, starea animalului pare și mai gravă.

30 mai. Fenomenele convulsive sînt mai pronunțate decît în ziua precedentă. Respirația dificilă. Se injectează din nou clorură de sodiu la ora 12. La ora 13^{30} fenomenele convulsive sînt mai accentuate.

31 mai. Tremurături de intensitate medie, membrele prezintă o anumită rigiditate. După injecție, stridor laringian; tremurătura nu pare să fi fost influențată.

1 iunie. Animalul nu tremură. Respiră greu. Adinamie. La ora 11 prezintă din nou tremurături nervoase care au apărut puțin exagerate după injecție.

2 iunie. Tremurături mai puternice. Polipnee ușoară. După injecție tremurături exagerate.

3 iunie. Aceeași stare. Injecția a fost făcută la ora 14. La ora 21 se observă ușoare tremurături mai ales în membrele anterioare.

4 iunie. La ora 8 se remarcă o înrăutățire a fenomenelor convulsive. Animalul a slăbit mult, el se susține cu greutate în picioare. Dispnee. Prin nări se scurg mucozități murdare. La amiază o nouă injecție. La orele 17 și 21 starea generală mai bună.

5 iunie. Animalul nu tremură. Starea generală se înrăutățește. O nouă injecție.

6 iunie. Aceeași stare. Nouă injecție.

7 iunie. Animalul a sucombat în timpul nopții, aproape după 13 zile de la operație.

Experiența 2. 25 mai. Dublă tiro-paratiroidectomia unui cîine cîntărind 5 kg. Se injectează clorură de calciu 100 ml, din soluția 1%.

26 mai. Animalul a sucombat în timpul nopții. N-a prezentat semne patologice notabile în ziua precedentă.

Experiența 3. Dublă tiro-paratiroidectomia unei cățele în greutate de 4,040 kg. In timpul operației, ligatura unei artere tiroidiene a căzut și animalul a avut o hemoragie care a necesitat ligatura carotidei, artera tiroidiană ne mai fiind ușor de găsit.

26 mai. Nimic anormal.

27 mai. Animalul prezintă, la ora 8, tremurături reduse, mai puțin marcate în tot cazul decît la cel injectat cu clorura de sodiu.

28 mai. Aceeași stare. Fenomenele rămîn mai puțin marcate decît la animalul din experiența anterioară.

29 mai. Aceeaşi stare.
30 mai. Animalul nu mai tremură, este abătut şi slăbit.
31 mai. Aceeaşi stare.
1 iunie. Animalul prezintă tremurături uşoare.
2 iunie. Fenomenele convulsive sînt mai intense decît în ziua precedentă. Mai reduse totuşi decît la animalul cu clorură de sodiu. Această stare se constată la ora 8. La ora 15 animalul nu mai tremură, însă starea lui generală este rea.
3 iunie. Ora 8. Animalul nu mai tremură. Prezintă o scurgere mucopurulentă pe nări. Blefarită şi conjunctivită. Adinamie. Caşexie. Sucombă la ora 10^{45}.

Să facem acum bilanţul acestei serii de experienţe. Se observă că animalul căruia i s-a administrat clorura de calciu sucombă fără fenomene convulsive la mai puţin de 24 de ore după injecţie.

La animalul tratat cu clorura de sodiu, fenomenele convulsive au început aproape în acelaşi timp ca la martor, dar au fost de la început mai intense, menţinîndu-se mai puternice în tot timpul experienţei. Injecţiile nu par să fi accentuat în mod constant fenomenele convulsive. Astfel, la 4 iunie, cu toată înrăutăţirea matinală şi injecţia făcută la amiază, animalul se află mai bine la ora 17 şi 21. Acest animal a supravieţuit operaţiei aproape 13 zile în timp ce martorul numai nouă zile. Trebuie poate să încriminăm într-o oarecare măsură ligatura carotidei şi hemoragia în timpul operaţiei acestuia din urmă ?

Ceea ce trebuie reţinut mai ales din această serie este că fenomenele convulsive au fost mai accentuate la animalul cu clorura de sodiu.

SERIA A IV-a

Experienţa 1. 31 mai. Dublă tiro-paratiroidectomie şi injecţie de clorură de sodiu (1%) unei căţele în greutate de 4,250 kg.
1 iunie. Animalul prezintă o stare de rigiditate a trenului posterior, convulsii pronunţate, ca şi o polipnee foarte accentuată şi tahicardie. Nouă injecţie.
2 iunie. Tremurături marcate şi convulsii clonice. Rinoree. La ora 14^{30}, o nouă injecţie. Aproape imediat după aceasta, animalul emite cîteva zgomote laringiene. La ora 15, starea sa este agravată. La ora 16^{30}, animalul prezintă convulsii intense, dispnee, tahicardie, geme, latră fără motiv. Sucombă în timpul nopţii la mai puţin de 3 zile de la operaţie.
Experienţa 2. Aceeaşi operaţie în aceeaşi zi ca la animalul precedent, unui cîine în greutate de 5,020 kg. Se injectează clorură de calciu (1%).
1 iunie. Ora 8. Nu tremură, însă animalul geme, varsă, Se ţine cu greu pe picioare. Nouă injecţie. Sucombă în timpul nopţii, la mai puţin de două zile după operaţie.
Experienţa 3. 31 mai. Aceeaşi operaţie, unui cîine în greutate de 8,080 kg.
1 iunie. Ora 8. Animalul prezintă o tremurătură uşoară.
2 iunie. Aceeaşi stare. Spre orele 16^{30} tremurăturile sînt ceva mai marcate ; animalul are polipnee.

3 iunie. Tremurătură ușoară. Spre ora 16, starea sa este mai gravă și în ziua următoare prezintă fenomene convulsive accentuate, polipnee, rinoree, blefarită și conjunctivită. Adinamie.

5 iunie. Starea generală este mai gravă.

6 iunie. Nu tremură dar prezintă adinamie pronunțată, rinoree etc. Sucombă seara, la șase zile și cîteva ore după operație.

Experiența 4. Aceeași operație ca la precedenții, la *31 mai,* unui cîine în greutate de 5,010 kg.

1 iunie. Ora 8. Nu tremură. Spre amiază, tremurăturile încep.

2 iunie. Animalul prezintă convulsii foarte pronunțate și tremurături fasciculare foarte marcate. Membrele posterioare sînt rigide și depărtate unul de altul ca la animalele intoxicate cu stricnină. Polipnee, rinoree, blefarită, conjunctivită. La ora 11^{15}, injectăm intraperitoneal 100 ml soluție de clorură de calciu, 0,5% în apă distilată. La ora 12, starea animalului începe să se amelioreze, convulsiile sînt mai puțin marcate. La ora 12^{45} polipneea s-a redus mult. Același lucru și în ce privește convulsiile și rigiditatea membrelor. Animalul nu mai trebuie să le îndepărteze pentru a sta în picioare. La ora 14 animalul respiră normal și nu mai are decît ușoare tremurături. La ora 16 nu mai tremură. Respiră liniștit, geme din timp în timp. Este somnolent. La ora 17 nu tremură, dar rămîne culcat fără forță. Pulsul este slab, respirația superficială și oarecum rapidă. Sucombă la ora 18^{30}.

Să facem acum bilanțul acestei serii de experiențe. Constatăm din nou precocitatea fenomenelor convulsive la animalul care a primit injecții de clorură de sodiu. Este adevărat că a doua zi după operație, la aceeași oră de dimineață (ora 8), animalul din experiența 3-a care pînă atunci era un simplu martor, prezintă și el tremurături. Dar acestea nu erau cu nimic comparabile, ca intensitate, cu fenomenele convulsive ale animalului injectat cu clorură de sodiu. Injecțiile ulterioare au părut să agraveze starea convulsivă a acestui animal care n-a supraviețuit decît mai puțin de trei zile după operație. Animalul tratat cu clorură de calciu n-a prezentat tremurături dar a sucombat la mai puțin de două zile după operație.

Animalul din experiența a 4-a a început să tremure mai tîrziu decît ceilalți (experiența 1 și 3), însă în ziua a treia a operației prezintă fenomene convulsive din cele mai intense, mai intense chiar decît la animalul injectat cu clorură de sodiu. O injecție intraperitoneală de 100 ml clorură de calciu în soluție 0,50% a făcut să dispară fenomenele convulsive ca și rigiditatea membrelor. Însă animalul sucombă epuizat, și probabil intoxicat, în seara zilei a treia după operație. A supraviețuit deci mai puțin de 3 zile. Martorul a prezentat fenomenele convulsive cele mai puțin marcate și a supraviețuit mai mult de șase zile după operație. Trebuie să să rețină din această serie posibilitatea existenței la un animal care n-a suferit decît simpla tiro-paratiroidectomie, a unor fenomene convulsive mai accentuate, decît cele observate la animalele injectate cu clorură de sodiu, ca și influența sedativă marcată a injecției de clorură de calciu asupra manifestărilor tetaniei experimentale.

SERIA A V-a

Experienţa 1. 7 iunie. Practicăm dubla tiro-paratiroidectomie totală unui cîine în greutate de 5,050 kg şi îi injectăm în cavitatea peritoneală 100 ml de clorură de sodiu soluţie 1 %.

8 iunie. Ora 8. Animalul prezintă în membrele anterioare tremurături uşoare, plus o uşoară polipnee şi tahicardie. La ora 14, nouă injecţie. La ora 14^{30} animalul prezintă stridor laringian (spasme?).

9 iunie. Animalul (la ora 8) prezintă o polipnee din cele mai intense; rămîne culcat cu membrele în extensie spasmodică; prezintă stridor laringian şi are tremurături şi tresăltări violente in tot corpul. Cîteodată latră fără motiv. Din timp în timp această stare pare a se ameliora pentru a înregistra după aceea, noi recrudescenţe. La ora 13^{30}, îi facem o injecţie intraperitoneală de clorură de calciu 1 %. După douăzeci de minute se observă o ameliorare: spasmele musculare ca şi zgomotele laringiene devin mai rare. După treizeci de minute, ameliorarea este foarte marcată: convulsiile devin foarte rare, polipneea a scăzut, tremurăturile de asemenea. La ora 14^{30}, animalul merge; tremurăturile sînt mai puţin marcate, ca şi polipneea. La ora 21, aceeaşi stare.

10 iunie. Animalul nu prezintă decît tremurături uşoare. Nouă injecţie de clorură de sodiu la ora 11.

11 iunie. Starea animalului este foarte gravă. Prezintă convulsii clonice violente şi o polipnee intensă. Mersul, care nu este posibil decît cîteva clipe, este greu, animalul prezintă membrele foarte rigide şi depărtate, ca la animalele intoxicate cu stricnină. O nouă injecţie cu clorură de sodiu la ora 12. După amiază, starea se ameliorează.

12 iunie. Animalul nu prezintă decît tremurături puţin intense şi o polipnee uşoară (ora 8). Nouă injecţie de clorură de sodiu.

13 iunie. Tremurături foarte puţin marcate. La ora 14, injecţie intraperitoneală cu clorură de sodiu. După o jumătate de oră, se constată o oarecare agravare; animalul emite zgomote laringiene, n-are putere şi se ţine greu pe picioare. La ora 17, animalul continuă a prezenta stridor; geme. La ora 18^{30} prezintă tremurături uşoare şi o dispnee intensă. Toracele nu se mişcă decît rar. S-ar spune că muşchii îi sînt rigizi. Pulsul este slab şi rapid. La ora 19^{30}, animalul pare ameliorat, deşi slăbit şi prezentînd încă dispnee şi tremurături uşoare. Nu mai geme, merge după observator.

14 iunie. Tremurături uşoare. A slăbit mult. Puţină blefarită. O nouă injecţie cu clorură de sodiu (1 %) la ora 14^{30}. La ora 15, starea sa pare mai rea. Tremură mai mult ca înainte.

15 iunie. Tremurături de intensitate mijlocie. A slăbit mult. La ora 14^{30}, o nouă injecţie cu clorură de sodiu.

16 iunie. Aceeaşi stare. La ora 14^{30}, o nouă injecţie cu clorură de sodiu (10 %). La ora 15^{30} adinamia se accentuează; tremurătura nu pare agravată

17 iunie. Ora 8. Tremurături uşoare, caşexie, somnolenţă. La ora 15 se repetă injecţia, care nu pare a influenţa mult starea animalului.

18 iunie. Animalul a sucombat în timpul nopţii, deci la aproape 11 zile de la intervenţie.

Experienţa 2. 7 iunie. Aceeaşi operaţie şi aceeaşi injecţie, ca la animalul din experienţa precedentă, unui cîine în greutate de 7 kg.

8 iunie. Ora 8 Animalul nu prezintă tulburări apreciabile. La ora 10 ^{30} tremură şi mai mult decît animalul martor şi decît cel din experienţa a 3-a tratat cu clorură de calciu, dar mai puţin decît precedentul căruia i s-a injectat clorură de sodiu. La ora 14, o nouă injecţie cu clorură de sodiu (1%). La orele 15 ^{30}, animalul nu pare mult influenţat.

9 iunie. Starea s-a agravat, fenomenele convulsive sînt mai acuzate, mai puţin totuşi decît la animalul din experienţa precedentă şi chiar decît la cel din experienţa următoare, însă mai mult decît la martor. La ora 11^{30}, o nouă injecţie cu clorură de sodiu 1%. La ora 21, starea sa s-a înrăutăţit ; prezintă tremurături puternice şi dispnee. Acum tremură mai mult decît animalul cu clorură de calciu (şi decît martorul).

10 iunie. Animalul prezintă convulsii clonice mai ales în muşchii rădăcinii membrului anterior, însă cîteodată şi în cei ai trunchiului şi ai membrelor posterioare. Starea sa este mai gravă în comparaţie cu ceilalţi, între care nu se vede o diferenţă marcată (la ora 9), căci ei nu tremură decît puţin. La ora 11, practicăm o injecţie de 100 ml clorură de calciu 0,50% ; la ora 12 ^{15}, animalul este mult ameliorat ; se ridică pe membrele anterioare, tremură mai puţin şi este mai vioi. La ora 14 ^{30}, animalul nu mai tremură, este mai vioi ; mişcările îi sînt libere, aleargă, se scarpină etc.

11 iunie. Animalul mult ameliorat. Nu prezintă decît tremurături fasciculare, mai marcate totuşi decît animalele din experienţele următoare (a 3-a şi a 4-a a serii).

12 iunie. Tremurături marcate mai intense decît la animalul din experienţa precedentă, şi mai puţin decît la martor (ora. 8). La ora 14 se injectează 100 ml clorură de sodiu soluţie 1%. Prezintă din nou stridor laringian. Starea sa pare totuşi mai bună decît aceea a martorului. Se observă oarecare împăstare a membrelor, ca şi discrete ulceraţii ale acestora.

13 iunie. Animalul prezintă tremurături intense, o polipnee manifestă şi o stare de adinamie. La ora 14 injecţia se repetă de 100 ml clorură de calciu 1%. La ora 14 ^{30}, starea animalului pare şi mai agravată.

14 iunie. Tremurături intense. Blefarită, scurgere muco-purulentă pe nări, adinamie. Se repetă injecţia la ora 14 ^{30}. La ora 15 ^{30}, tremurăturile sînt încă şi mai pronunţate.

15 iunie. Aceeaşi stare, care se agravează după o nouă injecţie cu clorură de calciu (100 ml soluţie 0,50%).

16 iunie. Tremură foarte intens. Convulsii clonice violente. Blefarită şi conjunctivită. Se repetă administrarea clorurei de calciu în aceeaşi doză.

17 iunie. Starea animalului continuă a fi gravă, mai puţin totuşi decît în ziua precedentă. După injecţie, starea lui devine şi mai gravă şi animalul sucombă în timpul nopţii, la mai mult de 10 zile după operaţie.

Experienţa 3. 7 iunie. Dublă tiro-paratiroidectomie totală a unei căţele în greutate de 7 kg. Se injectează clorură de calciu 100 ml în soluţie de 0,50%. Tremurăturile încep la ora 10 ^{30}, a doua zi după injecţie (8 iunie). Starea sa este mai bună decît a celorlalte animale. La ora 14, o nouă injecţie. La ora 14 ^{30}, starea sa începe a se ameliora. La orele 15 ^{30}, tremură-

turile aproape au dispărut; nu se manifestă decît dacă animalul rămîne în picioare.

9 iunie. Animalul prezintă tremurături pronunțate, convulsii, dispnee manifestă. Adinamie. În ordinea greutății simptomelor se situează al doilea din serie (după animalul din experiența nr. 1 a cărui stare este cea mai gravă). După injecție apare o ameliorare foarte manifestă.

10 iunie. Animalul prezintă o tremurătură foarte pronunțată, mai marcată decît la cel din experiența nr. 1. Trebuie să notăm că acesta din urmă a suferit, în ziua precedentă o injecție de clorură de calciu 100 ml din soluție 1%, în timp ce animalul de care vorbim i s-a injectat numai 100 ml din soluție 0,50%. Se repetă injecția cu aceeași doză.

11 iunie. Tremurături puțin marcate. O nouă injecție cu 100 ml clorură de calciu soluție 0,50%.

12 iunie. Tremurături mai puțin pronunțate, care se ameliorează vizibil după injecția de 100 ml clorură de calciu 0,50%.

13 iunie. Starea animalului pare mai bună decît în ziua precedentă. Starea sa totuși este mai gravă decît aceea a animalului din experiența nr. 1. După o nouă injecție, tremurătura încetează complet.

14 iunie. Tremurătura puțin marcată. Starea generală bună. O oră după injecție este încă mai bine.

15 iunie. Tremurătura puțin marcată, ameliorată printr-o nouă injecție de 100 ml clorură de calciu 0,50%.

17 iunie. Tremurătura puțin pronunțată, este ameliorată prin injecție. Starea generală destul de bună.

18 iunie. Nu tremură. Animalul pare indispus. O nouă injecție. Sucombă în timpul nopții. A supraviețuit mai mult de 12 zile operației.

Experiența 4. 7 iunie. Dublă tiro-paratiroidectomie totală, unui cîine în greutate de 7,040 kg, păstrat ca martor.

8 iunie. Ora 8. Nimic apreciabil ca fenomen patologic. Ora 10^{30}, tremurătură puțin marcată, mai apreciabilă decît la cele două animale cu clorura de sodiu. La ora 15^{30}, tremurătura este încă mai acuzată.

9 iunie. Tremurături fasciculare de intensitate medie. Ușoară polipnee.

10 iunie. Animalul are tremurături destul de puțin marcate. Dar prezintă atitudini care amintesc în chip ciudat pe cele observate în catatonia omului. Rămîne timp de o jumătate de oră cu capul plecat, cu botul pe pămînt.

11 iunie. Aceeași stare; animalul păstrează, pentru cîteva momente atitudini neprevăzute. Am putut să-l fotografiem cu laba anterioară indoită.

12 iunie. Tremurături pronunțate. Catatonie. Polipnee ușoară. Tulburări trofice ale extremităților posterioare constînd din tumefierea și ulcerarea tegumentelor picioarelor.

13 iunie. Animalul prezintă tremurături foarte pronunțate, rigiditate, convulsii clonice, și catatonie. Starea sa este mai gravă decît a celorlalte trei animale din serie. Această situație se schimbă totuși cînd starea animalelor, din experiențele 1 și 2 (după administrarea clorurei de sodiu), se agravează. Prin comparație, starea martorului devine mai bună, decît a lor.

14 iunie. Starea se pare mai gravă decît a celorlalte animale.

15 iunie. Tulburările catatonice și fenomenelor convulsive s-au atenuat, însă animalul a scăzut mult în greutate și este adinamic. Sucombă la ora 10^{30}. A supraviețuit deci 8 zile.

Bilanțul acestei serii de experiențe se poate stabili în modul următor. Fenomenele convulsive au început mai întîi la cei doi cîini injectați cu clorură de sodiu. Au fost la început mai intense la animalele cu clorura de sodiu decît la celelalte două animale. Mai apoi, în unele zile, acestea din urmă au putut prezenta fenomene mai grave decît primele. Injecțiile intraperitoneale de clorură de calciu făcute o dată animalelor din experiențele 1 și 2 ca și cele făcute zilnic animalului din experiența 4 au dus destul de regulat la o atenuare a simptomelor.

Injecțiile de clorură de sodiu au dus mai curînd la o exagerare a fenomenelor convulsive. Totuși, am văzut, la animalul din experiența 1, că o injecție de clorură de sodiu a fost urmată de o ameliorare foarte marcată fără ca totuși să putem spune că această schimbare n-ar fi intervenit și în mod spontan. În ce privește vitalitatea animalelor noastre, am notat cifra maximă la animalul cu clorura de calciu (mai mult de 12 zile). Cel mai puțin a supraviețuit martorul, opt zile. Animalele injectate cu clorură de sodiu au supraviețuit 11 zile.

SERIA A VI-a

Experiența 1. 16 iunie. Cîine, în greutate de 3,060 kg. Dublă tiro-paratiroidectomie totală. La ora 15, o injecție de 100 ml clorură de sodiu 10%.

17 iunie. Ora 8. Tremurături puțin intense, ușoară polipnee și tahicardie. La ora 10^{30} o nouă injecție de 100 ml clorură de sodiu 10% ; după aceasta, simptomele se agravează.

18 iunie. Tremurături mai pronunțate, ușoară polipnee și tahicardie. Blefarită și conjunctivită. Se repetă injecția ceea ce duce la o nouă agravare, mai puțin pronunțată a tulburărilor.

19 iunie. Tremurături de intensitate mijlocie, indispoziție, adinamie. Animalul sucombă. A supraviețuit patru zile operației.

Experiența 2. Aceeași operație ca la animalul din experiența precedentă, se practică asupra unui cîine în greutate de 3,068 kg. Se injectează 100 ml iodură de sodiu, în soluție 10%.

17 iunie. Tremură ușor ; ușoară polipnee și tahicardie. Se repetă injecția, după care apare o ușoară agravare a simptomelor.

18 iunie. Cîinele a reușit să fugă și este găsit mort, în ziua următoare, în apropierea spitalului. A supraviețuit deci mai puțin de trei zile operației.

Experiența 3. Aceeași operație ca la animalele precedente și în aceeași zi, unei cățele în greutate de 9,050 kg.

17 iunie. Ora 8. Nu se observă tremurături. Începe să tremure abia pe la ora 10^{30}.

18 iunie. Aceeași stare.

19 iunie. Animalul a fugit, este regăsit abia la 23 iunie. Se remarcă atunci o tremurătură generalizată și de intensitate mijlocie. Respirația accelerată. Scurgere muco-purulentă pe nări. Totuși animalul nu pare prea deprimat.

24 iunie. Tremurăturile sînt mai intense. Prezintă convulsii clonice în unii mușchi. Rămîne culcat.

25 iunie. Tremurături mai puțin marcate, însă animalul este somnolent, apatic, slăbit. Părul a devenit mai rar.

26 iunie. Tremurături generalizate, respirația este superficială și accelerată.

27, 28 și 29 iunie. Starea animalului n-a variat prea mult. Sucombă la 30 iunie, dimineața, cu convulsii pronunțate. A supraviețuit 15 zile operației.

★

Să facem acum bilanțul acestei serii de experiențe. Vedem că animalele cărora li s-au făcut injecții cu clorură și iodură de sodiu au prezentat tremurături înaintea martorului. Au sucombat cele dintîi. Acel căruia i s-a administrat iodură de sodiu a supraviețuit mai puțin de trei zile. Animalul cu clorură de sodiu a supraviețuit patru zile în timp ce martorul a supraviețuit 15 zile operației.

Din toate cele șase serii de experiențe decurg concluziile următoare în ce privește influența sărurilor de sodiu și de calciu asupra tetaniei experimentale:

Injecțiile de clorură și de iodură de sodiu grăbesc, cel puțin în unele cazuri, apariția tetaniei experimentale și îi agravează simptomele.

Dimpotrivă, injecțiile cu clorură de calciu au o acțiune sedativă asupra acelorași simptome.

Aceste două concluzii n-au decît o valoare relativă, dat fiind numărul relativ restrîns de experiențe pe care le-am practicat pînă în prezent și datorită intervenției foarte probabile a anumitor factori individuali ce ne sînt pînă în prezent aproape complet necunoscuți.

Ar fi interesant să se varieze condițiile experințelor, întrebuințînd diferite săruri ale sodiului și calciului și altor metale, în doze de asemenea variabile. Ar fi interesant să se studieze efectul acestor injecții la animale care n-au suferit decît simpla paratiroidectomie (lăsînd tiroida intactă).

Pentru a termina să spunem cîteva cuvinte despre efectul injecțiilor pe care le-am practicat, asupra duratei supraviețuirii animalelor tiroparatiroidectomizate.

Lăsînd la o parte experiența cu iodura de sodiu, care este unică pînă în prezent, rezultă că media cea mai mică de supraviețuire o găsim la animalele cărora li s-a administrat clorură de calciu, 4 zile (aproape), apoi vin animalele injectate cu clorură de sodiu 7 zile. Martorii au trăit în medie 9 zile.

Durata redusă de supraviețuire a animalelor cărora li s-a injectat clorură de calciu, nu este în raport cu agravarea tetaniei, ci cu cantitatea, după cît se pare prea mare, de substanță injectată.

Dimpotrivă, la animalele cărora li s-au injectat clorură de sodiu, ni se pare că tetania însăşi a contribuit mult la scăderea duratei de supravieţuire a animalelor. Trebuie notat că, la martori, supravieţuirea minimă a

Clorură de sodiu	Iodură de sodiu	Clorură de calciu	Martori
1. Aproape 1 zi şi 1/2	—	1. Aproape 4 zile	1. Mai mult de 9 zile
2. Mai mult de 5 zile	—	2. Aproape 4 zile	2. Aproape 10 zile
3. Aproape 13 zile	—	3. Mai puţin de o zi	3. Aproape 9 zile
4. Mai puţin de 3 zile	—	4. Mai puţin de 2 zile	4. Mai mult de 6 zile
5. 11 zile	—	5. Mai mult de 12 zile	5. Mai mult de 8 zile
6. 4 zile	6. Mai puţin de 3 zile	6. Mai mult de 12 zile	6. Mai mult 15 zile
Media: Aproape 7 zile	Mai puţin de 3 zile	Aproape 4 zile	Mai mult de 9 zile

fost de 6 zile, pe cînd 7 animale tratate cu injecţii de clorură de sodiu, patru au supravieţuit mai puţin de şase zile şi unul chiar mai puţin de 2 zile.

Considerăm că aceste fapte merită să fie cunoscute.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ И НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕТАНИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор исследует влияние натриевых и кальциевых солей на экспериментальную тетанию, вызванную удалением щитовидной и околощитовидных желез. Во всех случаях опыты производились на собаках.

Одной части оперированных животных вводились внутрибрюшинно кальций, иодистый или хлористый натрий, а другая часть служила контролем.

Из этих исследований видно, что хлористый кальций имеет четкое влияние на явления экспериментальной тетании, вызывая их исчезновение.

Иодистый и хлористый натрий оказывают, наоборот, слегка ухудшающее действие.

Животным вводилось по 1 г хлористого кальция. Эта доза оказалась токсической. У животных явлеиия тетании были значительно слабее, но выживаемость их была меньше.

RECHERCHES SUR L'INFLUENCE DES SELS DE SODIUM ET DE CALCIUM, SUR L'ÉVOLUTION DE LA TÉTANIE EXPÉRIMENTALE

RÉSUMÉ

L'auteur étudie le problème de l'influence des sels de sodium et de calcium sur la tétanie expérimentale provoquée par la thyro-parathyroïdectomie. L'animal d'expérience a été, dans tous les cas, le Chien.

Une partie des animaux opérés ont reçu, par voie intrapéritonéale, du calcium, de l'iodure ou chlorure de sodium ; les autres animaux ont servi de témoins.

Ces recherches ont prouvé que le chlorure de calcium exerce une action évidente sur les phénomènes de la tétanie expérimentale, qui finissent par céder sous son action.

L'iodure et le chlorure de sodium ont, par contre, une légère action aggravante.

La dose de chlorure de calcium utilisée a été de 1 g, dose qui s'est ovérée toxique. Les animaux accusaient des phénomènes de tétanie très atténués, mais ne survivaient pas longtemps.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA TETANIEI GUANIDINICE ŞI ASUPRA EFECTELOR INJECTĂRII SOLUŢIILOR DE GUANIDINĂ LA ANIMALELE TIRO-PARATIROIDECTOMIZATE *

BIOCHIMIA SÎNGELUI ÎN URMA INJECŢIILOR DE GUANIDINĂ

Legăturile pe care unii autori au vrut să le stabilească între intoxicaţia guanidinică şi patogenia insuficienţei paratiroidiene suscită interesul endocrinologilor pentru studiul metabolismului guanidinei şi a efectelor acestei substanţe asupra organismului.

Am întreprins o serie de cercetări asupra acestei probleme şi relatăm, în cele de mai jos, primele noastre rezultate.

Cercetările noastre sînt desigur puţin numeroase deoarece am dispus de o cantitate relativ mică de guanidină.

În urma cercetările lui Koch, Noel Paton şi Findley au susţinut că tetania paratireoprivă este legată de o intoxicaţie guanidinică. Herxheimer a arătat că intoxicaţia guanidinică agravează şi grabeşte apariţia simptomelor tetaniei paratireoprive experimentale.

Franck, Stern şi Mothmann sînt de părere că această substanţă nu determină prin ea însăşi o excitaţie neuromusculară, dar scade pragul de excitabilitate pentru unii corpi toxici.

Kutscher şi Solmann, Acheles, Engeland au găsit cantităţi mici de guanidină în urina cîinilor paratireoprivi: Buras şi Sharpe în urina animalelor aparatiroidiene ca şi în urina copiilor suferind de tetanie.

Kuhlmann a constatat creşterea acestei substanţe în urina a două femei prezentînd acelaşi sindrom. La rîndul său Henderson a găsit scăderea cantităţii de guanidină şi creşterea creatinei musculare la cîinii paratiroidectomizaţi. Acest autor este de părere că animalele

---

* În colaborare cu Gherta Werner. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1935, nr. 4, p. 303.

din experienţele sale prezintă o creştere a eliminării guanidinei din muşchi, sau, că aceste organe pierd capacitatea de a fixa guanidina care se produce în alte părţi ale organismului. Palladin şi Guiliches au constatat de asemenea că creatina din muşchi este crescută în tetania paratireoprivă ca şi în intoxicaţia guanidinică. Iepurii, intoxicaţi prin această substanţă şi trataţi cu calciu, au o cantitate normală de creatină musculară. Fuchs, în laboratorul lui Biedl, a observat fenomene coreiforme la animalele intoxicate cu guanidină; Bield însuşi era în ultimul timp partizanul patogeniei prin intoxicaţie guanidinică a tetaniei paratireoprive.

Watanabe a constatat după intoxicaţia guanidinică creşterea calciului şi fosforului în sînge. György, Vollmer, Bayer au admis existenţa unei analogii între modificările biochimice din intoxicaţia guanidinică şi tetania paratireoprivă.

Cu toate acestea, Greenwald este de părere că afirmaţia autorilor care au admis o creştere a guanidinei în urma extirpării paratiroidelor era datorită unui defect de tehnică.

G. Bayer şi O. Form, la şobolanii intoxicaţi cronic cu guanidină, nu au observat niciodată alteraţiile dentare şi cataracta caracteristică insuficienţei paratiroidiene cronice; animalele lor nu prezentau alteraţii paratiroidiene.

Pe de altă parte, Salvesen şi Reiss nu au observat hipocalcemia şi hipofosforemia în intoxicaţia cu guanidină. Collip şi Reiss au observat că parathormonul sau calciul sînt fără efect asupra tetaniei guanidinice.

Adăugăm că, după Nothmann, Franck şi Wagner, fenomenele ce se observă în urma intoxicaţiei cu guanidină sînt datorite hipocalcemiei determinată de această substanţă.

Aceşti autori sînt de părere că intensitatea convulsiilor este în relaţie cu absenţa rezervelor de glicogen. Cînd rezervele de hidrocarbonate sînt prezente nu se observă convulsii.

Hammel a observat, la broască, că hidrocarbonatele au o acţiune de ameliorare a intoxicaţiei guanidinice.

Babenz, însă, crede că epuizarea rezervelor de glicogen nu este decît efectul contracţiilor musculare.

El a observat că hipoglicemia provocată prin injecţia de glucoză nu exercită nici un efect atenuat asupra tetaniei guanidinice.

La trei cîini, doi iepuri şi un cobai (cu martorii respectivi) noi am studiat efectele intoxicaţiei guandinice combinată sau nu cu tiro-paratiroidectomia.

La unele din animalele noastre noi am studiat, de asemenea, unii constituenţi biochimici ai sîngelui.

Iată rezumatul experienţelor noastre:

Două iepuroaice (de 480 şi 440 g) au primit 6 cg de metilguanidină pe zi, în injecţii subcutanate.

Primul din aceste animale, observat timp de patru zile nu prezenta decît o polipnee uşoară la 20—40 min după injecţie. Al doilea animal

nu a prezentat decît o ușoară polipnee care a dispărut, aproape complet, la 30—40 min după prima injecție (animalul a fost observat timp de 5 ore). Dar la 24 de ore după injecție animalul era rigid cu capul pe spate și prezenta, din timp în timp, convulsii clonice ale membrelor. Bătăile cordului erau slabe.

Nu s-a putut preleva din cauza hipotensiunii o cantitate suficientă de sînge pentru a fi studiat din punct de vedere biochimic.

Examenul colesterolului sanguin practicat la prima iepuroaică și la un cobai care a primit aceeași doză de metilguanidină, fără să prezinte fenomene clonice apreciabile, a arătat următoarele (%) :

Iepuroaică injectată	0,70	Martor	0,58
Cobai injectat	0,48	,	0,30

Ca și cîinii tiro-paratiroidectomizați animalele noastre, care au fost injectate cu metilguanidină, prezentau deci o creștere a seroclesterolemiei. miei.

Trei cîini (de 7,15 și 16 kg) au primit timp de 8 zile, primul de două ori pe zi cîte 21 cg, ceilalți doi o singură dată pe zi doze progresive, de la 30 cg la 2 g de metilguanidină, în injecții subcutanate.

După acest interval de timp, se practica tiro-paratiroidectomia precedată de un examen al sîngelui. Martorii tiro-paratiroidectomizați au fost studiați concomitent.

Primul cîine ca și martorul său, 24 de ore după operație, prezintă o stare depresivă, refuză alimentele, latră răgușit.

Al doilea cîine, injectat și operat, prezintă, 12 ore după injecție, tremurături care lipseau la martorul tiro-paratiroidectomizat.

La cele două animale injectate și operate se observă respectiv, la 24 și 12 ore, după operație agravarea stării lor, tremurături, polipnee, fenomene care se atenuează evident trei ore după injecție.

Al treilea cîine a primit injecția de guanidină la 4 ore după operație. La 20 min. după aceasta se observă tremurături, polipnee, dar la 12 ore după operație starea animalului nu era diferită de a martorului operat dar neinjectat. După o nouă injecție de guanidină se constată reapariția fenomenelor de tetanie, de data aceasta mai accentuate, dar starea sa se ameliorează mult după 18 ore de la injecție. Fiecare nouă injecție de guanidină produce reapariția fenomenelor de tetanie care după două ore (în medie) se atenuează din nou.

Nu vrem să tragem o concluzie definitivă cu privire la durata totală a supraviețuirii animalelor operate și injectate comparată cu a martorilor tiro-paratiroidectomizați.

La primii se constată o supraviețuire respectiv de 23—72 de ore și 7 zile, iar la martori de 58—60 de ore și 17 zile.

Acest din urmă animal în ciuda supraviețuirii mai prelungite a prezentat zilnic accese de tetanie caracteristice.

Iată acum constatările biochimice făcute la animalele noastre:

Cîine După 8 zile de tratament cu injecții de guandină (înainte de paratiroidectomie)		Martor netratat. Cu cîteva săptămîni înainte i s-au făcut injecții de Po_4H_2K. Prezenta o plagă cutanată
R. A.	49	41
pH	7,40	7,40
Ca	11,8	11,0
K	21,8	17,5
K/Ca	1,99	1,59
P mineral	25 mg %	28 mg%
Cîine operat de 25 ore. Priză de sînge la o oră după injecția de guanidină		Martor operat dar neinjectat.
R. A.	30	40
pH.	7,34	7,42
Ca	7,4	6,9
K	24,0	22,9
K/Ca	3,24	3,19
P. mineral	5.0	—
P. total al serului	18	15
Același cîine 48 ore după operație		Martor
Ca	5,6	0,54
K	24,0	23,0
K/Ca	4,28	4,26
Același cîine 5 zile după operație		Martorul la o jumătate de ora după guanidină
Ca	5,1	5,1
P	24,0	24,0

Martorul murise înaintea ultimelor două determinări. La cel de-al doilea cîine injectat timp de 8 zile am examinat sîngele la o oră după ultima injecție.

S-a practicat același examen la un animal normal.

Iată rezultatele constatate:

Cîine injectat 8 zile cu guanidină		Martor
Ca	8,8	9,6
K	20,0	19,5
R. A.	30	49,4
pH	7,40	7,40
P. mineral	7,5	4,5
Ca	8,8	—
K	24,6	—
K/Ca	2,81	—
Colestrol	1,50	1,50
P. mineral	10	5,6

La al treilea cîine s-a examinat sîngele, după 8 zile de tratament cu injecții de guanidină.

Ca	10,6	P. mineral	0,065
K	18,3	Colesterol	1,33
R.A.	48,5		—
PH	7,35		—

Cercetările noastre au arătat că unele din animalele care au fost injectate cu guanidină (o iepuroaică și trei cîini) au prezentat fenomene amintind pe acele ale tetaniei experimentale (tremurături, polipnee).

O iepuroaică a prezentat chiar tabloul caracteristic al tetaniei (rigiditate, convulsii)

La cîinii injectați inițial, apoi tiro-paratiroidectomizați, tetania nu a apărut înaintea celor injectați. Dar fenomenele de tetanie, s-au manifestat mai repede la operați, sub influența injecțiilor de guanidină practicate la cîtva timp după operație.

Noi nu putem conchide în mod precis asupra duratei de supraviețuire a animalelor operate și injectate, în comparație cu cele ce au fost numai tiro-paratiroidectomizate. Pare să existe o tendință la scurtarea acestei durate la animalele din prima categorie.

Din punct de vedere al modificărilor biochimice ale sîngelui am constatat la iepure și la cobai o tendință la creștere a colesterolemiei și la 2 din cei 3 cîini creșterea fosforemiei sub influența guanidinei.

Calcemia nu pare net influențată. Scăderea calcemiei la operați nu a apărut mai devreme la injectați față de cei numai tiro-paratiroidectomizați.

Rezerva alcalină a fost găsită scăzută sub influența injecțiilor de guanidină, dar pH-ul nu a fost modificat (acidoză compensată).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГУАНИДИНОВОЙ ТЕТАНИИ И ЭФФЕКТОВ ВВЕДЕНИЯ РАСТВОРОВ ГУАНИДИНА У ЖИВОТНЫХ С УДАЛЕНИЫМИ ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Сообщаются результаты исследоваиий, касающихся экспериментальной тетании, вызванной инъекциями гуанидина. Одновременно производится обзор главных опубликованных в литературе данных по этому вопросу.

На основаиии исследований Коха в этой области, Ноэль Патон и Финдлей утверждали, что тетания, вызваниая удалением околощитовидиых желез, связана с интоксикацией гуанидином. Геркстеймер доказал, что эта интоксикация обостряет вишеуказанную экспериментальную тетанию.

Исследования авторов были проведены на нормальных животиых и животных с удаленными околощитовидиыми железами, которым вводился гуаиндин посредством инъекции (равное количество оперированных животных служило контролем).

У некоторых животиых, которым вводился гуанидии, наблюдались явления, напоминающие в большей или меиьшей степени явления, наблюдающиеся при экспериментальной тетании.

У животных, которым сначала вводился гуанидин, а затем удаляли околощитовидные железы, не иаблюдалось явлений тетании раньше, чем у контроля, но под влиянием парэитерального введения гуанидина явления тетании развивались у оперированных животных скорее. С биохимической точки зрения, у некоторых животных отмечалась тенденция к повышению содержания холестерина или фосфора в крови. Кальциемия не представляла изменений. Резервная щелочиость была пониженной.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TÉTANIE PAR GUANIDINE ET SUR LES EFFETS DE L'INJECTION DE SOLUTIONS DE GUANIDINE CHEZ LES ANIMAUX THYRO-PARATHYROÏDECTOMISÉS

RÉSUMÉ

Les auteurs communiquent les résultats de leurs recherches sur la tétanie expérimentale, provoquée par des injections de guanidine, et, à cette occasion, passent en revue les principales données publiées à ce sujet.

Par suite des recherches de Koch, Noel Patton et Findlay ont soutenu que la tétanie parathyréoprive est liée à l'intoxication guanidinique. Herxheimer a montré que cette intoxication aggrave la tétanie parathyréoprive expérimentale.

Les recherches des auteurs ont porté sur des animaux normaux ou parathyroïdectomisés, auxquels ils ont administré de la guanidine sous forme d'injections (un nombre égal d'animaux ayant servi de témoins).

Quelques-uns des animaux ayant reçu les injections de guanidine on fait des phénomènes plus au moins similaires à ceux qui surviennent dans la tétanie expérimentale.

Les chiens ayant reçu d'abord les injections, puis parathyroïdectomisés, n'ont pas accusé de phénomènes de tétanie plus tôt que les témoins, mais ces phénomènes se sont manifestés plus rapidement chez les animaux opérés, sous l'influence de la guanidine administrée par voie parentérale. Au point de vue biochimique, une partie des animaux ont présenté une tendance à la hausse du taux du cholestérol ou de la phosphorémie. La calcémie ne semble pas influencée. La réserve alcaline s'est révélée réduite.

SINDROAMELE BIGLANDULARE TIRO-PARATIROIDIENE *

Problema sindroamelor pluriglandulare prezintă un interes considerabil din punct de vedere al corelațiilor interglandulare, precum și în ceea ce privește problema constituției sau a terenului. Dacă din punct de vedere pur clinic studiul acestor sindroame nu se face întotdeauna cu ușurință, alta este situația din punct de vedere experimental cînd se pot varia după voie modificările echilibrului endocrin. Ne vom ocupa în cele ce urmează de sindroamele biglandulare tiro-paratiroidiene, din punct de vedere clinic și experimental. Se pot concepe cel puțin 4 sindroame biglandulare tiro-paratiroidiene:

a) Sindromul atiro-aparatiroidian
b) Sindromul hipertiro-aparatiroidian
c) Sindromul atiro-hiperparatiroidian
d) Sindromul hipertiro-hiperparatiroidian.

Se pun probleme interesante în legătură cu fiecare din aceste 4 sindroame. Unul dintre noi (Parhon) a făcut în această problemă numeroase cercetări experimentale împreună cu M. Derevici (1926—1931—1932), cu M. și Fl. Derevici (1930—1932), cu G. Werner (1931), sau cu M. Briese și Caraman (1932). O lucrare de ansamblu (1934) a sintetizat mai tîrziu aceste cercetări. Rîndurile care urmează sînt extrase din această lucrare. Începem cu *sindromul atiro-aparatiroidian.*

A fost realizat, experimental cu mult înainte de Schiff (1856—1858—1889—1891), care a observat că animalele mureau după extirparea tiroidei. Dar el extirpa în același timp, fără să-și dea seama și micile glande paratiroidiene de altfel necunoscute în timpul acela.

Lucrările ulterioare ale lui Gley (1891) și Moussu (1892—1893—1897) și mai ales cele ale lui Vassale și a colaboratorilor săi și ale lui Jeandelize (1903), Erdheim (1904—1906) etc au

* În colaborare cu M. Goldștein, în *Traité d'endocrinologie,* vol. II, fasc. I, Iași, 1935.

arătat rolul important pe care îl au paratiroidele în sindromul de tetanie experimentală.

Astăzi știm că sindromul clinic sau experimental al atiroidiei este cu totul altul decît cel determinat de lipsa paratiroidelor. Dar asociația acestor două sindroame exercită oare un răsunet asupra manifestărilor și evoluției lor? Vassale și Generali (1896—1900) și-au pus această întrebare și au răspuns afirmativ. Acești autori, și după ei Lusena (1889), au admis că ablația tiroidei atenuează simptomele determinate de paratiroidectomie și că evoluția acesteia este mai gravă atunci cînd este efectuată numai ea. Această acțiune atenuantă s-ar datora, după primii doi autori, unei încetiniri a schimburilor nutritive și mai ales a procesului de dezasimilație, provocat de tiroidectomie. Van Calcar confirmă rezultatele autorilor precedenți. Play și Wiener sînt mai puțin afirmativi în această privință.

Această acțiune a ultimei operații de diminuare a urmărilor paratiroidectomiei nu este în general admisă. Ea nu a fost admisă de Biedl (1916), și recent, Hammett afirma că la șobolan, chiar la care se poate obține o evoluție cronică a sindromului hipoparatiroidian, această evoluție este agravată de ablația simultană a tiroidei.

Extirparea tiroidei determină în plus modificări importante în chimismul organismului, același lucru întîmplîndu-se și după extirparea paratiroidelor sau a celorlalte glande endocrine.

Ni s-a părut interesant de cercetat dacă modificările determinate de ablația simultană a tiroidei și a paratiroidelor diferă și în ce măsură, de modificările ce apar numai prin extirparea paratiroidelor.

Într-o primă serie de cercetări am examinat nivelul glicemiei, al calcemiei și al colesterolemiei la cîinii normali, etiroidați, paratiroidectomizați și tiro-paratiroidectomizați.

La cîini normali, glicemia a oscilat între 0,43 și 1,45 g‰ sau făcînd abstracție de prima cifră, cu siguranță prea joasă, între 0,65 și 1,45; media acestor cazuri este de 0,90 g‰.

La animalele (cîini) etiroidate cu conservarea totală sau parțială a paratiroidelor și examinate de la 3 la 34 de zile după operație, glicemia a oscilat între 0,75 și 0,93 g‰. La doi cîini operați cu 2 și 8 ani în urmă și avînd o stare care amintește mixedemul, glicemia era de 0,87 și 0,94 g‰. Media acestor cazuri era 0,838 g‰.

La animalele cărora li s-au extirpat paratiroidele, dar la care s-a respectat o bună parte a țesutului tiroidian, glicemia, practicată la 2 pînă la 13 zile după operație, a dat cifre oscilînd între 0,71 și 1,39 g‰, media fiind de 0,99 g‰. La cele 5 animale tiro-paratiroidectomizate și examinate la 2 pînă la 18 zile după operație, zahărul sanguin oscila între 0,60 și 1,46, media fiind de 0,838 g‰.

Valorile cele mai joase și cele mai înalte ale oscilațiilor au fost deci observate la animalele tiro-paratiroidectomizate 0,60 și 1,46; la martori 0,65 și 1,45; apoi la animalele paratiroidectomizate 0,71 și 1,39 g‰.

Oscilații minime (de la 0,75 la 0,93) au fost observate la animalele etiroidate. Ablația tiroidei pare a fi produs diminuarea limitei superioare

a zahărului sanguin. Mediile la cele 4 serii de animale au fost următoarele:

Animale	etiroidate	0,838 g‰
„	tiro-paratiroidectomizate	0,838 g‰
„	paratiroidectomizate	0,99 g‰
„	martore	0,90 g‰

Chiar dacă ablația tiroidei este însoțită de cea a paratiroidelor ea pare să coboare media zahărului sanguin, în timp ce singură, extirparea paratiroidelor, pare să acționeze în sens contrar. Dar sînt necesare mai multe experiențe de acest fel.

În ce privește calciul seric, el oscilează între 0,08 și 0,144 la martori, media fiind de 0,115 g‰. La cei 6 etiroidați cu conservarea uneia (0,88) sau mai multor paratiroide, calciul seric a oscilat între 0,88 și 1,161 g‰ cu o medie de 0,106 g‰.

La cele 6 animale care au suferit ablația paratiroidelor cu conservarea lobilor tiroidieni, calcemia a oscilat între 0,034 și 0,105 g‰, dar animalul la care s-a găsit cifra maximă a supraviețuit operației și deci a mai păstrat țesut paratiroidian. Abstracție făcînd de acesta din urmă, limita superioară a oscilațiilor rămîne 0,09 g‰. Media calcemiei serice a animalelor paratireoprive a fost de 0,0628 g‰. La cei 5 cîini tiro-paratiroidectomizați, oscilațiile calciului seric au mers de la 0,05 la 0,118 g‰, dar această ultimă cifră precum și penultima de 0,113, indică, după părerea noastră, faptul că animalelor le-a mai rămas țesut paratiroidian. Media a fost la cele cinci animale de 0,0889 g‰, sau făcînd abstracție de cei 2 cu valori normale de 0,0716 g‰.

Lipsa tiroidei pare deci să determine o tendință de mărire a limitei superioare a calcemiei, dar media rămîne puțin inferioară mediei martorilor. Media cea mai joasă a fost înregistrată la animalele paratireoprive cu conservarea tiroidei. La animalele tiro-paratiroidectomizate media este intermediară între acea a animalelor paratireoprive și a animalelor etiroidate.

Colesterolemia a oscilat între 0,98 și 2,14 g‰ la 15 cîini neoperați. Dar cele 2 valori extreme n-au fost întîlnite decît la cîte un caz; cel mai des se găsesc valori între 1,50 și 1,60. Media a fost în cele 15 cazuri de 1,57 g‰. La cei 6 cîini etiroidați valorile colesterolemiei au oscilat între 1,57 și 3,11 g‰; de 5 ori din 6 s-au găsit cifre depășind 2 g‰. Media a fost de 2,49. La cei 6 cîini paratireoprivi, valorile colesterolemiei au oscilat între 2,36 și 5,15, sau (dacă nu ținem seamă de ultima cifră care aparține unui animal a cărui plagă a fost infectată) între 2,36 și 3,40. Media a fost deci, în cel mai bun caz (abstracție făcînd de cifra cea mai ridicată 5,15), de 2,88 g‰.

În sfîrșit, la cele 5 animale tiro-paratiroidectomizate, oscilațiile colesterolemiei au fost de la 1,31 la 3,38, cu o medie de 2,16 g‰.

Rezultă din aceste fapte că lipsa funcției tiroidiene determină o creștere a colesterolului seric. Această creștere a fost și mai accentuată în cazurile în care a lipsit numai funcția paratiroidiană. Eliminarea simultană a funcției tiroidiene și paratiroidiene, a determinat de asemenea o creștere a colesterolemiei; dar contrar celor așteptate, această

creștere a fost inferioară celei găsite după ce s-a extirpat numai tiroida sau numai paratiroidele. Nu s-a observat în nici un caz o însumare a rezultatelor. S-ar părea mai de grabă că cele două operații, practicate în același timp, au o acțiune atenuată asupra rezultatului produs de fiecare din ele practicate separat. Dar înainte de a trage concluzii în acest sens, este bine ca experiențele să fie multiplicate.

În ceea ce privește simptomele observate la animalele paratireoprive și tiro-paratireoprive, nu am găsit diferențe importante. Din cele 10 animale, dintre care 5 au suferit ablația totală a aparatului tiro-paratiroidian și alte 5 extirparea paratiroidelor cu conservarea parțială a țesutului tiroidian, au murit unul din 4 din prima grupă (animalele cu extirpare totală) și numai unul din a doua (animalele care mai conservaseră țesut tiroidian).

Pentru că aceste experiențe s-au făcut iarna, putem să ne întrebăm dacă lipsa funcției tiroidiene n-a grăbit moartea prin imposibilitatea animalelor tireoprive de a lupta împotriva frigului. Se poate afirma că simptomatologia determinată de abolirea funcției paratiroidiene este pe primul plan și că evoluția acută a simptomelor nu lasă timpul necesar dezvoltării manifestărilor de atiroidie.



Într-o altă serie de experiențe am studiat sindromul hipertiro-aparatiroidian. Din punct de vedere biochimic, am cercetat modificările glicemiei, calcemiei și colesterolemiei sub influența tratamentului tiroidian singur, sau combinat cu tiro-paratiroidectomia.

Glicemia a oscilat între 0,81 și 1,31 g‰ la martori (16 examene), media fiind de 0,93. În cursul tratamentului cu tiroidă, în doze mergînd pînă la maximum 0,50 cg/kg, și pe zi, glicemia a variat între 0,67 și 1,33, media a 13 examene fiind de 1 g‰. După tiro-paratiroidectomia practicată în cursul tratamentului tiroidian, glicemia a oscilat între 0,82 și 2,17, media (la 9 experiențe) fiind de 1,39 g‰. Glicemia a crescut deci în timpul tratamentului tiroidian și această creștere a fost și mai mare cînd acestuia din urmă i s-a adăugat tiro-paratiroidectomia (ceea ce nu înseamnă în astfel de cazuri, decît îndepărtarea hormonului paratiroidian).

Calcemia a oscilat între 0,107 și 0,130 g‰ (13 dozaje) la cîinii martori; între 0,100 și 0,174 g‰ la cei 12 hipertiroidizați și între 0,072 și 0,146‰ la cei hipertiro-paratireoprivi. Cele trei medii au fost de 0,119, 0,131 și 0,103 g‰. Rezultă că hipertiroidia a determinat creșterea calcemiei și că această acțiune se opune într-o oarecare măsură, diminuării acestui element în urma îndepărtării paratiroidelor.

Colesterolemia a oscilat la cîinii normali între 1,05 și 2,20 (13 dozaje), media fiind de 1,64 g‰.

La cîinii hipertiroidizați s-au observat oscilații între 0,65 și 1,41, cu o medie de 1,15 g‰ (10 experiențe).

La animalele paratireoprive și hipertiroidizate, limitele colesterolemiei au fost de 1 și 2,30 cu o medie de 1,77 g‰.

Tratamentul tiroidian a determinat deci, diminuarea colesterolemiei, care s-a mărit totuși, sub influența ablației paratiroidelor practicată în cursul tratamentului tiroidian. Dar această creștere n-a atins totuși pe aceea observată după ablația paratiroidelor singure, sau împreună cu glanda tiroidă.

Ureea a variat între 0,41 și 0,55 g‰ în cele 10 dozaje practicate la cîinii normali, și între 0,29 și 0,56 g‰ în 4 cazuri la cîinii hipertiroidizați.

Ca urmare a ablației aparatului tiro-paratiroidian practicat în cursul tratamentului tiroidian, ureea a oscilat între 0,53 și 1,03 g‰.

Cele 3 medii respective au fost de 0,45, 0,41 și 0,69 g‰.

Tratamentul tiroidian a determinat deci o tendință de diminuare a ureii sanguine care, dimpotrivă, a crescut la animalele hipertiroidizate și lipsite în plus de aparat tiro-paratiroidian.

Am studiat la animalele noastre clorurile care au variat între 5,45 și 6,16 g‰ la 4 martori, între 5,66 și 6,15 g‰ la 5 hipertiroidizați și între 5,19 și 5,25 g‰ la 2 animale hipertiroidizate și lipsite de aparat tiro-paratiroidian.

Tratamentul tiroidian a determinat deci, mai degrabă creșterea clorurilor, iar ablația paratiroidelor la animalele hipertiroidizate a determinat scăderea lor.

Din punct de vedere simptomatologic propriu-zis, am constatat la animalele hipertiroidizate și tiro-paratiroidectomizate un fapt care ne-a reținut atenția. Cu toată scăderea puțin importantă a calcemiei, mai multe dintre aceste animale au prezentat fenomene foarte caracteristice de tetanie. Fenomene analoge s-au constatat și la animalele a căror calcemie a fost găsită normală sau chiar crescută. Se pare deci că scăderea calcemiei nu este singurul factor care intervine în patogenia tetaniei la animalele lipsite de paratiroide. Trebuie să spunem în această privință că, Aub, Albright, Bauer și Rossmeisl (1932) au observat creșterea calcemiei și ameliorarea simptomelor în tetania umană, sub influența tratamentului tiroidian.

Diminuarea simptomelor tetaniei prin tratamentul tiroidian a fost de altfel observată de multă vreme de diferiți autori. Și unul dintre noi a putut de asemenea s-o noteze într-unul din cazurile sale (1906). El s-a gîndit chiar la o acțiune a tratamentului tiroidian în utilizarea calciului de către organism. Biedl, în 1916, a constatat acțiunea favorabilă a extractului tiroidian în tetania experimentală.

Animalele noastre hipertiroidizate și lipsite de paratiroide au prezentat totuși fenomene de tetanie.

Dar nu putem afirma că aceste fenomene n-au fost într-o oarecare măsură atenuate de tratamentul care a avut o acțiune de creștere asupra calcemiei. Această problemă ar merita să mai fie studiată.



La alți cîini am studiat efectele hiperparatiroidizării combinate cu cele ale extirpării glandei tiroide sau ale hipertiroidizării.

Cîinii au fost repartizați în 5 serii; fiecare din ele cuprindea în general 6 animale dintre care un martor la care se studiau efectele sîn-

gerării. Un alt animal a primit o injecţie de parathormon Collip; 2 animale au fost hipertiroidizate, unul dintre ele primind o injecţie de parathormon, celuilalt prelevîndu-i-se numai sînge.

În sfîrşit, două animale au fost etiroidate şi tratate în acelaşi fel cu ultimele două (simplă prelevare de sînge sau prelevare după injecţia de parathormon).

Greutatea animalelor varia între 8 şi 21 kg, animalele aceleiaşi serii aveau în general greutăţi apropiate.

Tratamentul cu tiroidă a început cu doza de 0,20 cg pe zi, doză care a fost progresiv mărită pînă la 50 cg cînd s-a dovedit insuficientă pentru determinarea fenomenelor de hipertiroidie.

Animalul era considerat hipertiroidizat cînd pierdea în cursul tratamentului 1000 pînă la 1500 g. Durata tratamentului cu tiroidă a oscilat între 6 zile şi 2 luni.

Pentru hiperparatiroidizare am folosit parathormonul Collip, în injectarea intravenoasă a unei singure doze de 100 U. Metodele folosite au fost: Fantès-Thivolle pentru zahăr, Waard pentru calciu şi Grigaut pentru colesterol.

Toate dozajele au avut loc înainte şi după tratament. În cazul injecţiilor cu parathormon, sîngele s-a prelevat 14 ore după injectarea acestuia.

Animalelor martore li s-a prelevat sînge la aceleaşi intervale de timp ca animalelor tratate. Dăm aici mediile găsite la animalele noastre.

La martori glicemia a fost de 0,84 g‰ (20 de cazuri) înainte şi 0,80 g‰ (5 cazuri) după prelevarea sîngelui, la animalele tratate cu parathormon, ea a fost de 0,75 g‰ (5 cazuri) a urcat dimpotrivă la 0,98 g‰ la animalele hipertiroidizate şi la 1,09 g‰ (3 cazuri) la cele hipertiroidizate şi cărora li s-a prelevat sînge. La animalele hipertiro-paratiroidizate, glicemia a fost de 1,05 (3 cazuri). La animalele etiroidate glicemia a fost de 0,88 (6 cazuri); la cele etiroidate şi cărora li s-a luat sînge a fost de 0,85, iar la cele etiroidate injectate cu parathormon, de 0,84 (5 cazuri).

Glicemia a crescut deci, în mod cert, sub influenţa tratamentului tiroidian şi a scăzut sub acţiunea injecţiei de hormon paratiroidian. Nu pare a fi sensibil influenţată de ablaţia tiroidei.

Calcemia a fost de 0,115 g‰ la 20 de martori şi a crescut la 0,127 (în 5 cazuri) după luarea sîngelui şi la 0,134 după injecţia cu parathormon. La 10 animale hipertiroidizate calcemia a fost de 0,117; la 2 animale hipertiroidizate şi cărora li s-a prelevat sînge, de 0,108‰. La 5 animale hipertiroidizate şi injectate cu parathormon, calcemia a fost de 0,124, la 6 cîini etiroidaţi a fost de 0,107; de 0,130 în 2 cazuri, la cîini etiroidaţi şi cărora li s-a luat sînge şi de 0,143 în 5 cazuri, după aceeaşi intervenţie şi injectate cu 100 U. parathormon.

Rezultă din aceste fapte că simpla prelevare de sînge a pricinuit creşterea calcemiei martorilor.

Injectarea unei doze de parathormon, a determinat la animalele normale o creştere mai importantă a calcemiei. Hipertiroidizarea a adus la animalele din această serie, o creştere aproape neînsemnată a calcemiei

pe care prelevarea de sînge a micșorat-o sub media găsită la martori înainte de a li se lua sînge.

La animalele hipertiroidizate, injecția de parathormon a determinat o creștere mai puțin importantă a calcemiei, decît la animalele normale. Creșterea a fost mai importantă la animalele etiroidate, dar și aceasta a fost puțin inferioară celei găsite la animalele martore. Creșterea calcemiei în urma prelevării de sînge, a fost mai mare la cîinii etiroidați decît la martori.

Cea mai pronunțată creștere a calcemiei s-a înregistrat la animalele etiroidate în urma injecțiilor cu parathormon.

Colesterolemia a fost de 1,60 g‰ la 17 martori, de 1,48 g‰ la 5 martori, sîngerați, și de 1,63 g‰ după injecția de parathormon (5 cazuri). La 8 cîini hipertiroidizați, colesterolul seric a scăzut la 1,38 g ‰. Luarea sîngelui n-a influențat la ei valoarea colesterolului seric (1,38 g‰). La 4 cîini hipertiroidizați, injecția de parathormon a provocat o mare scădere (1,31 g‰) a serocolesterolemiei. La cîinii etiroidați (7 cazuri) a fost de 1,67 g‰, s-a urcat (2 cazuri) la 1,83 g‰ după luarea sîngelui și a scăzut la 1,48 g‰ la cei 4 cîini etiroidați și injectați cu parathormon.

Rezultă din aceste constatări că prelevarea sîngelui a avut o acțiune de diminuare a colesterolemiei, în timp ce acțiunea parathormonului a fost mai puțin importantă (mai curînd de creștere). Tratamentul tiroidian a provocat scăderea colesterolemiei și luarea de sînge, a rămas la animalele astfel tratate, fără efect. Injecția cu parathormon a produs scăderea colesterolemiei (deja scăzută) la cîinii hipertiroidizați și într-o mai mare măsură la cîinii etiroidați. Ca și la cîinii normali, prelevarea de sînge a provocat creșterea serocolesterolemiei la animalele etiroidate.

Aceste diferențe de comportament de aceeași valoare, sub influența aceluiași factor, la animale cu echilibru glandular diferit, arată o dată în plus, rolul glandelor endocrine, în ceea ce numim „teren" în fiziologie și patologie.

★

Într-o altă serie de experiențe am studiat efectele tratamentului cu tiroida combinat cu cel cu parathormon (doze repetate).

Cercetările au fost efectuate asupra a 8 serii de 4 cîini (unul a servit drept martor, al doilea a suferit un tratament tiroidian sau tiroxinic, al treilea a fost injectat cu parathormon, celui de-al patrulea i s-a administrat un tratament combinat).

Doza de tiroidă a fost de 0,30 cg pe kg de animal; doza de parathormon de 1,5 U. pentru aceeași greutate. În primele două serii, animalului supus unui tratament combinat, i s-a aplicat timp de 10 zile, numai tratament tiroidian; apoi alte 10 zile, injecții cu parathormon la 24 de ore. În a treia serie, procedeul a fost același în primele 10 zile. Dar a 11-a și a 12-a zi au fost practicate în plus 5 injecții cu parathormon (25 U.) la fiecare 6 ore. În a patra serie, animalul a primit, timp de 5 zile, o injecție cu o fiolă de tiroxină Schering pe zi; apoi același tratament a fost continuat, administrîndu-se în plus 3 injecții cu 32 U. de hormon paratiroidian la interval de 8 ore. În a cincea serie, au

fost întîi administrate 20 U. de parathormon la 10 ore interval, apoi tratamentul tiroidian timp de 8 zile (în total 25 de injecții de parathormon 500 U.) și 8 zile de tratament cu tiroxină. În a șasea serie, cele 5 injecții cu parathormon au fost practicate la fiecare opt ore, apoi tratamentul a fost continuat timp de 5 zile, în același fel, asociindu-se o fiolă de tiroxină.

În ultimele două serii, animalele au primit întîi o fiolă de tiroxină; apoi, după trei zile, injecții cu parathormon (15 sau 22 U. după greutatea animalului) la fiecare 8 ore, și de asemenea, o fiolă de tiroxină (pentru 24 de ore) timp de 5 zile.

Animalele care au fost numai hipertiroidizate, tiroxinate sau tratate cu hormon paratiroidian, au primit în același timp cu precedentele, dozele corespondente din substanța respectivă.

Am urmărit la animalele noastre, modificările ponderale și de asemenea cele ale respirației și pulsului, ale pH-ului și ale rezervei alcaline. Ne vom mulțumi să dăm aici mediile găsite.

În ceea ce privește greutatea, ea a variat la martori între — 2,7 și + 9,49 g%; la hipertiroidizați sau tiroxinați, între — 3,435 și + 21,12 (ultima cifră n-a fost observată decît la un singur caz); la cei hiperparatiroidați, între —22,14 și +7,73; în sfîrșit, la animalele supuse unui tratament combinat, între — 8,25 și + 9,30. Mediile respective au fost de: +4,10; +0,79; — 5,07; +0,80%.

Se vede deci că animalele tratate cu parathormon au pierdut în greutate. Greutatea celor tratați cu tiroidă sau tiroxină, și a celor cărora li s-a administrat tratament dublu, a sporit în mică măsură, în timp ce greutatea martorilor a sporit într-o măsură mai mare.

Numărul pulsațiilor a variat între 84 și 132 bătăi pe minut la martori, între 129 și 175 la hipertiroidizați sau tiroxinați, între 84 și 100 la hiperparatiroidizați și între 61 și 164 la animalele supuse tratamentului dublu.

Cele 4 medii au fost de 105, 147, 93 și 120. Confirmăm deci accelerarea pulsului sub influența tratamentului tiroidian prelungit și constatăm încetinirea lui sub acțiunea parathormonului. Animalele supuse tratamentului dublu, au o situație intermediară.

Unele dintre animalele noastre hipertiroidizate, hiperparatiroidizate sau supuse tratamentului dublu, au prezentat în plus extrasistole; numărul respirațiilor a variat între 17 și 24/min la martori; între 15 și o stare de polipnee, cu respirații atît de frecvente încît nu pot fi numărate decît de aparate speciale, la hipertiroidizați. La animalele tratate cu parathormon numărul respirațiilor a variat între 14 și 34. În sfîrșit, la animalele care au fost supuse tratamentului dublu, au oscilat între 12 și 30.

Mediile (excluzînd polipneea) au fost de 19, 29, 22 și 21.

Confirmăm deci accelerația respiratorie sub influența tratamentului tiroidian. Tratamentul paratiroidian pare să acționeze în același sens, dar cu mai puțină intensitate. Totuși acest tratament, combinat cu tratament tiroidian sau tiroxinic a avut asupra accelerației respiratorii o acțiune inhibitorie.

În ceea ce privește pH-ul, el a fost mai puțin influențat de experiențele noastre, mediile fiind de 7,37; 7,37; 7,36; 7,39. În sfîrșit, rezerva alcalină, a fost în medie de 50,1; 51,5; 55,37; 55.

Tratamentul paratiroidian a determinat deci o creștere a rezervei alcaline, ceea ce concordă cu scăderea ei sub influența paratiroidectomiei. Tratamentul tiroidian a părut să aibă aceeași influență, dar în mai mică măsură. În realitate, variațiile extreme sînt aici mai considerabile: 36,6—65,4 pentru 44,5—59,6 la martori; 46,4—65,4 la paratiroidizați și 42,8—68,2 la animalele supuse tratamentului dublu.

Au fost studiate la aceleași animale, glicemia, colesterolemia, calcemia, kaliemia și fosforemia.

Glicemia a oscilat între 0,64 și 0,88 g‰ la martori, între 0,68 și 1,09 g‰ la hipertiroidizați sau tiroxinați, între 0,56 și 0,92 g‰ la hiperparatiroidizați și între 0,42 și 1,10 g‰ la animalele supuse tratamentului combinat.

Cele 4 medii au fost de 0,80; 0,84; 0,74; 0,91 g‰.

Rezultă că tratamentul tiroidian tinde să mărească glicemia, în timp ce tratamentul paratiroidian s-o scadă. Primul fapt concordă cu ceea ce am găsit înainte, și de asemenea cu cercetările lui R a c h e l H i r s c h.

Este destul de curios de constatat, în aceste condiții, că media cea mai mare s-a întîlnit la animalele supuse tratamentului combinat.

Colesterolemia a oscilat între 1,46 și 2 g‰ la martori, între 0,84 și 2,29 g‰ la hiperparatiroidizați și între 0,75 și 1,81 g‰ la animalele supuse tratamentului tiroidian și combinat. Cele 4 medii au fost de 1,67; 1,47; 1,34 și 1,31 g‰.

Tratamentul paratiroidian, și mai mult, tratamentul tiroidian, exercită deci o acțiune de scădere a colesterolemiei. Se explică în acest fel faptul că media cea mai mică a fost găsită la animalele care au fost supuse tratamentului dublu, dar diferența în raport cu aceea găsită la animalele hipertiroidizate, nu este importantă.

Calcemia a oscilat între 0,103 și 0,130 g‰ la martori; între 0,100 și 0,124 g‰ la hipertiroidizați; între 0,109 și 0,169 g‰ la hiperparatiroidizați și între 0,105 și 0,205 g‰ la animalele care au suferit tratamentul dublu. Cele 4 medii au fost de 0,117; 0,112; 0,138 și 0,145 g‰.

Confirmăm deci creșterea calcemiei sub influența tratamentului paratiroidian și constatăm de asemenea că media cea mai mare a fost găsită la animalele cu tratament dublu. Acest din urmă fapt amintește constatarea lui C z e p a i la bazedowieni. Acest autor observă că extractul paratiroidian determină la bazedowieni, o creștere mai mare a calcemiei, decît la oamenii care nu suferă de această boală.

Trebuie notat, că s-a observat destul de des și o creștere a calcemiei sub influența tratamentului tiroidian.

Și noi am constatat-o în experiențele noastre precedente, dar nu a fost constatată în experiențele pe care le raportăm.

Kaliemia a variat respectiv între 0,200 și 0,230; 0,198—0,266; 0,197—0,259 și 0,184—0,244. Mediile au fost de 0,219 la martori; 0,230

la hipertiroidaţi, 0,223 la hiperparatiroidaţi şi de 0,203 la animalele supuse tratamentului dublu.

Raportul K/Ca a fost respectiv de 1,87; 2,05; 1,61; 1,40.

În sfîrşit, fosforemia a oscilat respectiv între 0,200 şi 0,280; 0,180 şi 3,10; 0,180 şi 2,30 şi 0,140 şi 0,320. Mediile au fost de 0,241 la martori, 0,254 la hipertiroidizaţi, 0,262 la hiperparatiroidizaţi şi de 0,268 la animalele cu dublu tratament. Hipertiroidizarea şi mai mult hiperparatiroidizarea au determinat deci, o creştere a fosforului total al sîngelui. Această creştere şi-a atins maximul la animalele hipertiro-paratiroidizate.

La aceste animale noi am dozat colesterolul bilei, a pielei şi a diferitelor organe. Ne vom mulţumi să dăm aici mediile:

	Bilă	Piele	Suprarenală	Creier	Ficat	Splină	Plămîni	Pancreas	Rinichi
Martori	1,20	3,94	74,45	22,24	3,77	5,50	4,99	2,70	3,94
Hipertiroidizaţi sau tiroxinaţi	1,14	3,12	87,54	22,36	4,05	4,71	6,38	2,95	3,95
Animale tratate cu parathormon	1,20	3,50	97,88	27,88	4,27	5,30	5,99	3,07	3,88
Dublu tratament	0,99	2,89	90,99	21,80	4,48	4,23	6,56	3,21	4,27

Colesterolul biliar a scăzut deci sub influenţa tratamentului dublu, şi, în mai mică măsură sub influenţa tratamentului tiroidian.

Colesterolul suprarenalelor a crescut mult sub influenţa tratamentului tiroidian şi mai mult încă, sub acţiunea parathormonului. Acţiunea combinată a acestor două tratamente, a dat o cifră superioară celei a martorilor şi intermediară între cifra hipertiroidizaţilor şi a hiperparatiroidizaţilor.

În ceea ce priveşte creierul, s-a constatat o creştere importantă a colesterolului sub influenţa hormonului paratiroidian, şi o creştere mai puţin importantă sub influenţa tratamentului tiroidian.

Dimpotrivă, sub influenţa tratamentului dublu, s-a observat o tendinţă de diminuare a colesterolului.

Această substanţă a crescut progresiv în ficat, la animalele hipertiroidizate, tratate cu parathormon şi supuse tratamentului combinat. A scăzut, dimpotrivă, în splină, scăderea maximă observîndu-se la animalele supuse tratamentului dublu, apoi la animalele hipertiroidizate şi în sfîrşit, la animalele tratate cu parathormon. Dar la acestea din urmă scăderea este puţin importantă.

În ceea ce priveşte plămînul s-a observat o creştere importantă, la animalele cu tratament dublu, şi aproape în aceeaşi măsură la cele hipertiroidizate şi apoi la animalele cărora li s-au administrat injecţii de hormon paratiroidian.

Colesterolul pancreatic a crescut sub influența preparatelor tiroidiene și mai mult, sub aceea a parathormonului, atingînd cifra maximă la animalele supuse tratamentului dublu.

În sfîrșit, cifra maximă pentru rinichi, a fost observată la cîinii supuși tratamentului combinat, apoi la cei hipertiroidizați. Dar valoarea găsită la aceștia din urmă, diferă foarte puțin de valoarea găsită la martori. Cifra minimă a fost găsită la animalele hiperparatiroidizate.

Trebuie să amintim aici, că Abelin și Kursteiner au observat scăderea lipidelor din mușchii striați, ficat și rinichi, sub influența tratamentului tiroidian. După cercetările noastre, colesterolul pare să se comporte invers.

La aceleași animale, noi am studiat și conținutul total în fosfor al creierului și al cerebelului. El a oscilat pentru creier între 2,14 și 2,90‰ la martori, între 2,14 și 3,33 la hipertiroidizați, între 2,41 și 3,50 la hiperparatiroidizați și între 2,40 și 3,53 la animalele supuse tratamentului combinat. Cele 4 medii au fost de 2,5214; 2,8382; 2,7870; 2,8340%. Conținutul de fosfor total al creierului a crescut deci la animalele hipertiroidizate, și aproape în aceeași măsură la animalele supuse tratamentului dublu. Creșterea a fost mai puțin însemnată la animalele hiperparatiroidizate.

Fosforul cerebelului a oscilat între 1,30 și 2,40‰ la martori, între 1,80 și 2,51 la hipertiroidizați, între 1,68 și 2,28 la hiperparatiroidizați și între 1,48 și 2,53 la animalele care au suferit tratamentul dublu. Mediile respective au fost de 1,86; 2,145; 1,97; 2,077‰.

S-a observat deci o creștere a fosforului total la animalele hipertiroidizate, și, în mai mică măsură la animalele cu tratament dublu, și, mai mică încă, la hiperparatiroidizați.

Din faptele precedente se poate constata că paratiroidele nu sînt singurele organe care intervin în metabolismul calciului. De asemenea se poate afirma că intervine și tiroida. S-a arătat în altă parte rolul tiroidei în anumite distrofii osoase. Pe de altă parte, un număr important de fapte justifică părerea că distrofia numită osteită fibro-chistică sau mai corect osteoză paratiroidiană (Lièvre 1932) reprezintă sindromul hiperparatiroidian.

Ni s-au părut de aceea interesante cercetările clinice asupra oaselor animalelor hipertiroidizate, hiperparatiroidizate și a celor supuse tratamentului combinat.

Dăm aici rezultatele acestor cercetări. Am tratat 12 cîini cu tiroidă pulbere, în doză de 0,20—0,30 cg pe kilogram de animal, sau cu o fiolă de tiroxină Schering pe zi. Durata tratamentului a variat între 8 și 23 de zile pentru pulberea tiroidiană și între 5 și 8 zile pentru tiroxină.

Calciul și fosforul din cenușa oaselor, au fost dozate prin metode gravimetrice, și pentru Ca și, sub forma CaO. Valorile calciului au variat între 22,23 și 31,37% țesut proaspăt (media 27,58).

La martori variațiile au mers de la 27,79 la 30,85 (media a fost 29,40).

Pe de altă parte, am practicat aceleași dozaje la 10 cîini cărora li s-au administrat de la 5 la 25 de injecții de parathormon Collip-Lilly, la

interval de 6 pînă la 10 ore, doza fiind pentru fiecare injecție, o unitate și jumătate pe kilogram de animal.

Calciul din oase (exprimat în CaO) a variat între 18,18 și 33,26, media fiind de 28,27% de țesut proaspăt. Alți 4 cîini au primit de la 5 la 18 injecții de parathormon, în aceeași doză și la aceleași intervale, și pulbere tiroidiană sau tiroxină timp de 5 pînă la 10 zile, în doze respective de 0,30 cg pe kilogram de animal sau de o fiolă de tiroxină pe zi. Calciul a oscilat între 25,02 și 32,37, cu o medie de 28,87.

Rezultă din aceste cercetări că în condițiile noastre experimentale, hipertiroidizarea a determinat o scădere a calciului din oase. O scădere mai mică a fost obținută și prin injecții cu hormon paratiroidian. Tratamentul dublu a determinat o scădere mai puțin importantă.

La aceleași animale am dozat fosforul din oase; el a variat la martori între 20,22 și 29,06; între 22,22 și 29,90 la animalele hipertiroidizate, între 16,18 și 26,54 la cele hiperparatiroidizate și între 24,53 și 28,33 la cîinii supuși tratamentului combinat.

Cele 4 medii au fost de 23,98; 24,82; 22,98; 26,15.

Rezultă că în condițiile noastre experimentale valorile cele mai ridicate ale fosforului se găsesc la animalele supuse tratamentului dublu, apoi la animalele hipertiroidizate, iar animalele hiperparatiroidizate prezintă o diminuare evidentă a acestui element.



Am întreprins de asemenea cercetări histopatologice asupra celor 8 serii de cîini (martori, hipertiroidizate, hiperparatiroidizate, și hipertiro-hiperparatiroidizate). Dăm aici, în rezumat, principalele constatări pe care le-am putut face.

Tiroida animalelor hipertiroidizate, prezintă caracterele glandelor în stare de repaus funcțional, foliculi cu coloid abundent, epiteliu aplatizat, endotelioid.

De cele mai multe ori se întîlnesc aceleași caractere la glanda animalelor supuse tratamentului tiro-paratiroidian. Dimpotrivă, la animalele care n-au primit decît injecții cu hormon paratiroidian, tiroida are, în cele mai multe cazuri, caracterele histologice ale funcției active, celule cubice sau cilindrice cu structură reticulară sau vacuolară în porțiunea care privește lumenul foliculului, coloid fluid, creșterea epiteliului interstițial, prezența a numeroase celule coloide în peretele foliculilor.

În ceea ce privește hipofiza, am observat că animalele hiperparatiroidizate prezintă maximum de celule eozinofile în lobul anterior, ceea ce le apropie de animalele tratate cu clorură de calciu (C. I. Parhon și Marie Briese); urmează apoi, în ordine descrescîndă, animalele cu tratament dublu și martorii, în timp ce animalele hipertiroidizate, prezintă aproximativ în număr egal, o predominare alternativă de bazofile și eozinofile. În glandele paratiroide, n-am găsit modificări nete și întotdeauna de același sens. Este interesant de studiat pe secțiunile histologice ale glandelor suprarenale, particularitățile pe care le prezintă cele 3 zone ale corticalei (glomerulară, fasciculată și reticulară), și medulară. În ceea ce privește prima zonă trebuie cercetat dacă glomerulii constituie

formații așa-zise închise, sau dacă sînt continuați în parte și direct, cu coloanele celulare ale fasciculatei.

Alte ori, între glomeruli și stratul fasciculat se poate observa un fel de strat intermediar.

Se petrece atunci ca o exfoliație celulară a extremității inferioare a glomerulilor spre stratul fasciculat.

Acest strat intermediar, apare atunci clar pe secțiunile colorate cu Sudan sau scharlach-rot, sau cu albastru de Nil, acești coloranți punînd în evidență lipoizii primului și ultimului strat, și arătînd pe de altă parte lipsa lor din stratul intermediar.

Nu trebuie studiată numai cantitatea lipoizilor din diferitele straturi ale corticalei ci și particularitățile lor tinctoriale mai ales la albastru de Nil.

Trebuie de asemenea luate în considerație, felul în care sînt dispuse celulele și vascularizarea, atît în ceea ce privește corticala cît și medulara.

Glandele suprarenale la cîini, prezintă variații destul de mari de la un animal la altul, și cum animalele noastre au fost de vîrste, talii etc. destul de variabile, este destul de greu de stabilit rapoarte precise între ceea ce am putut observa și tratamentul la care au fost supuse animalele. Am putut totuși să observăm că la martori stratul glomerular este de cele mai deseori, de tip mixt; vrem să spunem că anumiți glomeruli formează un corpuscul închis sau aproape închis, în timp ce alții sînt continuați direct, de un cordon celular al stratului fasciculat.

Tipul deschis — unde majoritatea glomerulilor prezintă ultimul aspect — este mai puțin frecvent, iar tipul închis este cel mai rar.

În majoritatea cazurilor, am observat un strat intermediar între cele două straturi glomerular și fasciculat. Este vorba despre celule înguste și dense, de cele mai multe ori neconținînd substanțe lipoidice (sau fiind foarte sărace în aceste substanțe) ; celulele rezultă din multiplicarea celulelor glomerulare și care progresează spre stratul fasciculat. Acest din urmă strat este bogat, deseori foarte bogat în substanțe lipoide, colorate mai ales în roz-violet cu albastru de Nil, care par să aparțină combinațiilor colesterolului.

Pe secțiunile care au fost trecute prin solvenții lipoizilor, celulele din acest strat prezintă de cele mai multe ori o tendință spre spongiocitoză. Stratul reticular a prezentat un aspect variabil : uneori aspectul lui reticular era destul de caracteristic, alteori celulele lui erau apropiate, și acest strat era continuat de fasciculată, fără a se observa diferențe apreciabile. Celulele din acest strat conțin lipoizi care se colorează mai ales în albastru închis în prezența albastrului de Nil.

Am constatat de două ori la cîinii martori o tendință (în general destul de frecventă în acest organ) de formarea nodulilor adenomatoși. Medulara s-a prezentat variabil în ceea ce privește aspectul și dezvoltarea ei.

La animalele injectate cu hormon paratiroidian, stratul glomerular, a avut de cele mai multe ori forma deschisă, ceea ce înseamnă că celulele din zona glomerulară se continuau direct prin cordoanele fascicu-

latei. Bineînțeles că în aceeași glandă se puteau găsi de asemenea glomeruli făcînd excepție de la această regulă.

Zona intermediară era mai degrabă rară sau puțin caracteristică. Tendința stratului fasciculat la spongiocitoză s-a remarcat de cele mai multe ori (ceea ce concordă cu marea bogăție de colesterol găsit la examenul chimic a acestor glande) la animalele supuse acestui tratament. În ceea ce privește stratul reticular, tipul dens era mai frecvent decît forma net reticulară. Medulara era bine dezvoltată. Într-un caz celulele se dispuneau în acini.

Într-alt caz am notat o tendință la formarea de adenoame în corticală.

La animalele hipertiroidizate sau tiroxinate, o astfel de tendință a fost observată de două ori. Stratul glomerular este prezentat de cele mai multe ori în forma închisă, cu formarea unei zone intermediare între glomerulară și fasciculată. Tendința fasciculatei la spongiocitoză ni s-a părut mai puțin pronunțată decît la animalele din ultimele două serii, cu toate că bogăția în lipoide a celulelor corticale în general, era destul de pronunțată. Numai în două cazuri aceste substanțe dădeau impresia unei scăderi. Ni s-a părut că stratul reticular avea în majoritatea cazurilor structura arătată de numele ei.

Ni s-a părut că structura medularei s-a depărtat de cele ce se observă de obicei, numai într-un singur caz cînd părea mai puțin dezvoltată.

La animalele supuse tratamentului dublu, stratul glomerular prezenta de cele mai deseori tipul mixt sau deschis, și numai într-un singur caz, majoritatea glomerulelor prezentau forma tipului închis.

Zona intermediară lipsea sau era puțin caracteristică în majoritatea cazurilor. Într-un singur caz era mai bine dezvoltată. În jumătatea cazurilor s-a notat o tendință la structura spongiocitară. De trei ori s-a observat formarea de noduli adenomatoși. Lipoizii erau în general abundenți. Într-unul din cazuri aceste substanțe erau foarte abundente, chiar în stratul glomerular unde, la colorația cu Sudan, căpătau o culoare portocalie aprinsă.

Medulara era în general bine dezvoltată.

Ficatul martorilor prezenta în general o structură normală. Într-un singur caz am notat o mare bogăție de granulații lipoidice. Într-alt caz s-a notat un număr relativ important (dar fără a se putea afirma o stare net patologică) de granulații lipocrome.

La alt animal celulele păreau să aibă volumul redus și cordoanele celulare înguste.

Un aspect asemănător a fost de asemenea observat la un animal injectat cu hormon paratiroidian. Glicogenul era în general abundent (metoda cu carmin a lui Best) în ficatul martorilor și mai mult în ficatul animalelor hiperparatiroidizate. Acest din urmă fapt concordă cu constatarea făcută de unul dintre noi, cu Cahane (1929), privind creșterea glicogenului (pus în evidență de dozajul direct) la animalele hiperparatiroidizate. Dimpotrivă, glicogenul a părut mai puțin abundent la animalele hipertiroidizate (ceea ce concordă cu constatările făcute pe cale

chimică directă: Maria Parhon 1913, Cramer 1913, Marx, Asher, Abelin etc.) și de asemenea la cele supuse tratamentului combinat.

Totuși la acestea din urmă, ca și la animalele hipertiroidizate, ficatul poate fi destul de bogat în glicogen.

La unul din animalele hipertiroidizate și la unul din animalele supuse tratamentului dublu, am observat în ficat o reacție inflamatoare cu infiltrația peretelui vascular. Aspectul cu trabeculi înguști, cu celule cu volum redus se observă cel mai frecvent la animalele hipertiroidizate.

Examenul pancreasului la diferitele serii de cîini a arătat variații prea mari pentru a se putea trage o concluzie.

În ceea ce privește testiculele, remarcăm că glanda diastematică ni s-a părut cea mai dezvoltată la unul din animalele hipertiroidizate. Era foarte bogată în substanțe lipoidice, colorabile în albastru închis cu albastru de Nil. Dar în general glanda interstițială nu părea prea mult influențată de diferitele tratamente despre care vorbim.

Nu același lucru se poate spune despre spermatogeneză. Aceasta din urmă, normală sau aproape normală la animalele tratate cu parathormon, a fost găsită foarte redusă și uneori inexistentă sau aproape inexistentă la animalele supuse tratamentului tiroidian. Animalele supuse tratamentului dublu au prezentat de asemenea, în majoritatea cazurilor, o reducere accentuată a spermatogenezei, de cele mai multe ori, mai accentuată decît acea prezentată de animalele supuse tratamentului tiroidian.

Rinichii n-au prezentat în general modificări importante la animalele hipertiroidizate, supuse la tratamentul paratiroidian sau la cel combinat. Trebuie notată o tendință de acumulare a substanțelor lipoidice în anumiți tubi renali (care au părut să aparțină ansei lui Henle și tubilor contorți).

Aceste substanțe sînt colorate în albastru închis de albastru de Nil, și au părut predominante la animalele hipertiroidizate. Într-unul din cazuri colorația era mai degrabă violacee (colesterol?). Această acumulare a substanțelor lipoidice a fost de asemenea notată în unele cazuri, la animalele supuse tratamentului dublu sau injecțiilor cu hormon paratiroidian. Dar se poate observa uneori și la martori. Este deci cazul de cercetat în ce măsură diferitele tratamente o vor influența. Dozajul lipoizilor renali cu ajutorul chimiei analitice ne va putea informa în mai mare măsură. Alterări de ordin inflamator au fost găsite în rinichiul unuia dintre cîinii tratați cu parathormon, și de asemenea la altul supus tratamentului dublu.

Dar s-a observat același lucru și cu rinichiul unui martor. Nu atribuim deci acestui fenomen nici o însemnătate din punct de vedere al rezultatelor noastre experimentale.

Splina n-a suferit în general modificări importante, ci unele variații de la un caz la altul, fără o constanță care să poată permite stabilirea unei corelații cu tratamentul instituit. Dezvoltarea corpusculilor Malpighi a părut mai importantă la animalele injectate cu parathormon.

ДВУЖЕЛЕЗИСТЫЕ ТИРЕОПАРАТИРЕОИДНЫЕ СИНДРОМЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Можно представить себе по крайней мере четыре тиреопаратиреоидных синдрома :

1. Атиреоапаратиреоидный синдром.
2. Гипертиреоапаратиреоидиый синдром.
3. Атиреогиперпаратиреоидный синдром.
4. Гипертиреогиперпаратиреоидный синдром.

Ниже приводятся результаты экспериментальных исследований автора.

Атиреоапаратиреоидный синдром. Тиреоидэктомия снижает содержание сахара в крови, а паратиреоидэктомия увеличивает его. Тиреопаратиреоидэктомия снижает гликемию, но меньше, чем тиреоидэктомия. У животных, подвергнутых удалению щитовидной железы, содержание кальция в сыворотке в средием было понижено, но его верхний предел повысился. Наименьшее среднее содержание было найдено у животных с удалениыми околощитовидными железами. У животных, подвергнутых тиреопаратиреоидэктомии определялось меиее выраженное снижение.

Вследствие тиреоидэктомии происходит повышение содержания холестерина, а вследствие паратиреоидэктомии это повышение еще более выражено; тиреопаратиреоидэктомия вызывает меньшее повышение, чем каждое из предыдущих вмешательств.

Поведение животных, подвергнутых тиреопаратиреоидэктомии, очень схоже с поведением животных, у которых были удалены околощитовидные железы.

Гипертиреоапаратиреоидный синдром. Введение препаратов щитовидной железы ведет к возрастанию гликемии, причем это возрастание более выражено при тиреопаратиреоидэктомии.

Содержание кальция в крови возрастает под влиянием введения препаратов щитовидной железы; паратиреоидэктомия снижает его, но в небольшой степени. Введение препаратов щитовидной железы понижает холестеринемию и содержание мочевины, в то время как паратиреоидэктомия повышает содержание этих веществ. Содержание хлоридов возрастает в результате введения препаратов щитовидной железы и снижается после паратиреоидэктомии.

Симптомы тетаиии появились у оперированных животных, хотя содержание кальция в сыворотке претерпело менее резкое снижение; нельзя утверждать, что тетания не была менее выраженной.

Атиреогиперпаратиреоидный и гипертиреогиперпаратиреоидный синдромы. Эти 2 синдрома изучались путем однократных введений гормона околощитовидной железы нормальным собакам, подвергнутым удалению щитовидной железы и гипертиреоидизированным. Гликемия снижалась после введения гормона околощитовидной железы, возра-

стала при гипертиреоидизации, а также при сочетании этих способов обработки и не изменялась после удаления щитовидной железы.

Кальциемия возрастала вследствие простого кровопускания, повышалась после введения паратгормона, слегка увеличивалась при гипертиреоидизации и снижалась после кровопускания. Сочетание введения препаратов щитовидной железы с введением паратгормона ведет к умеренному подъему содержания кальция в крови. Удаление щитовидной железы увеличивает его слегка, самый большой подъем вызывается введением паратгормона животным, подвергнутым удалению щитовидной железы.

На другой группе животных изучались эффекты более длительной обработки препаратами щитовидной и околощитовидных желез. Применение препаратов щитовидной железы приводило к менее выраженному увеличеиию веса, чем у контрольных животных, препаратов околощитовидных желез к его понижению, а их сочетание к небольшому подъему.

Пульс ускорялся под влиянием введения препаратов щитовидной железы, становился брахикардическим при введении препаратов околощитовидных желез, а комбинированная обработка имела промежуточное действие.

Введение препаратов щитовидной или околощитовидной желез увеличили частоту дыхания, но их сочетание произвело меньший эффект.

Резервная щелочность увеличивалась при введении препаратов щитовидной и околощитовидных желез и комбинированном введенни.

Уровень сахара крови возростал при обработке препаратами щитовидной железы, снижался при обработке препаратами околощитовидных желез и резко возрастал при комбинированной обработке.

Каждая из вышеуказанных обработок, а в особеииости комбинированная, вызывали понижение холестерина. Кальциемия повышалась главным образом при введении препаратов околощитовидных желез, меньше при введеиии препаратов щитовидной железы или комбинированном введении. Содержание калия н фосфора в крови увеличивалось при введении препаратов околощитовидных желез, а при введении ирепаратов щитовидной железы подъем был менее выраженным. Комбинированное введение не повысило кальциемию, но резко увеличило фосфоремию.

У этих же животных было произведено определение холестериив в различных органах: обработка препаратами щитовидной железы понижает содержаиие холестерина в желчи и в селезенке, увеличивает его содержание в надпочечниках, легких, почках, головном мозгу, печени и поджелудочной железе.

Двойная обработка имеет синергидное действие, вызывающее снижение содержания холестерина в селезенке и его подъем в легких, почках, печенн и поджелудочной железе. Зато увеличение содержания холестерина в надпочечниках было менее выраженным, чем при каждой обработке в отдельности, а в головном мозгу содержание холестерина при комбииированной обработке понизилось.

Содержание фосфора в головном мозгу возросло при гипертиреоидизации и при гипертиреогиперпаратиреоидизации, а паратгормон вызвал меньший подъем.

Принимая во внимание влияние щитовидной и околощитовидной желез на костную систему, авторы провели обработку препаратами этих желез на другой группе животных.

Гипертиреоидизация вызвала уменьшение содержания кальция в костях, более резкое, чем гормон околощитовидных желез, а комбинированная обработка вызвала меньшее снижение, чем введение препаратов щитовидной или околощитовидных желез в отдельности.

Содержание фосфора в костях возросло при двойной обработке, меньше при обработке препаратами щитовидной железы и уменьшилось при применении препаратов околощитовидных желез.

Патогистологические исследования, проведенные на этой же группе животных показали, что щитовидная железа находится в функциональном покое у гипертиреоидизированных и у гипертирео-гиперпаратиреоидизированных животных и в активном состоянии у паратиреоидизированных животных.

При обработке препаратами околощитовидных желез в гипофизе отмечалось увеличение количества эозинофилов; это увеличение менее выражено при двойной обработке, а применение препаратов щитовидной железы, по-видимому, вызвало понижение их числа.

На уровне околощитовидных желез наблюдались четкие изменения в этом же смысле.

В надпочечниках были обнаружены изменения главных слоев их коры; в семеннике наблюдалось снижение сперматогенеза при обработке препаратами щитовидной железы или при комбинированной обработке. Изменения в селезенке, печени и почках были менее значительны.

LES SYNDROMES BIGLANDULAIRES THYRO-PARATHYROÏDIENS

RÉSUMÉ

On peut concevoir au moins quatre syndromes thyro-parathyroïdiens :

1. Syndrome athyro-aparathyroïdien
2. Syndrome hyperthyro-aparathyroïdien
3. Syndrome athyro-hyperparathyroïdien
4. Syndrome hyperthyro-hyperparathyroïdien.

Les résultats des recherches expérimentales de l'auteur sont les suivants :

Syndrome athyro-aparathyroïdien

La thyroïdectomie abaisse la glycémie, tandis que la parathyroïdectomie l'élève. La thyro-parathyroïdectomie diminue la glycémie, mais dans une mesure plus réduite que la seule thyroïdectomie. Le calcium sérique a accusé une moyenne plus faible chez les animaux éthyroïdés, mais la limite supérieure s'est élevée. La moyenne la plus basse a été enregistrée chez les animaux parathyréoprives. Les animaux thyro-parathyroïdectomisés ont présenté une diminution moins marquée.

Le taux du cholestérol s'élève par suite de la thyroïdectomie et encore davantage après la parathyroïdectomie ; la thyro-parathyroïdectomie détermine une augmentation moins marquée que chacune des interventions précédentes.

Le comportement des animaux thyro-parathyroïdectomisés a été similaire à celui des animaux parathyroïdectomisés.

Syndrome hyperthyro-aparathyroïdien

Le traitement thyroïdien élève la glycémie, augmentation qui est plus marquée lors de la thyro-parathyroïdectomie.

La calcémie augmente sous l'influence du traitement thyroïdien ; la parathyroïdectomie l'abaisse, mais dans une plus faible mesure. Le traitement thyroïdien abaisse la cholestérolémie et le taux de l'urée sanguine, alors que la parathyroïdectomie entraîne une hausse de ces substances. Les chlorures augmentent sous l'action du traitement thyroïdien et diminuent par suite de la parathyroïdectomie.

La symptomatologie de la tétanie s'est installée chez les animaux opérés, en dépit du fait que la sérocalcémie avait subi une réduction moins marquée, mais on doit relever le caractère plus atténué de cette symptomatologie.

Syndromes hyperthyro-aparathyroïdien et hyperthyro-hyperparathyroïdien

Ces syndromes ont été étudiés par la méthode de l'injection unique de parathormone chez des chiens normaux, éthyroïdés et hyperthyroïdisés. La glycémie baisse par suite de l'injection de parathormone, s'élève par hyperthyroïdisation ainsi que par association des deux traitements, n'est pas modifiée par l'éthyroïdation.

La calcémie augmente par simple saignée, augmente de beaucoup par suite de l'injection de parathormone, augmente peu après hyperthyroïdisation, pour diminuer après la saignée. L'association du traitement thyroïdien à la parathormone conduit à une hausse modérée de la calcémie. L'éthyroïdation l'augmente un peu, mais la plus grande augmentation est due à l'injection de parathormone à des animaux éthyroïdés.

On a étudié sur un autre lot d'animaux les effets du traitement thyro-parathyroïdien plus prolongé. Le traitement thyroïdien a conduit à une augmentation pondérale plus réduite que chez les témoins, le traitement parathyroïdien à une baisse pondérale et le traitement combiné à une augmentation réduite.

Le pouls s'est accéléré sous l'influence du traitement thyroïdien et est devenu bradycardique sous l'action du traitement parathyroïdien ; le traitement associé a une action intermédiaire.

Le traitement thyroïdien ou parathyroïdien a augmenté la fréquence de la respiration ; le traitement associé a une influence moins marquée.

La réserve alcaline s'est accrue par suite du traitement thyroïdien, parathyroïdien ou associé.

La glycémie s'est élevée par suite du traitement thyroïdien, a baissé consécutivement au traitement parathyroïdien et a atteint des chiffres fort élevés par un traitement associé.

Chacun des traitements ci-dessus, mais surtout le traitement associé, a réduit le taux du cholestérol. La calcémie s'est élevée d'avantage par le traitement parathyroïdien et moins, par les traitements associé ou thyroïdien. La calcémie et la phosphorémie ont été élevées par le traitement parathyroïdien et, moins, par le traitement thyroïdien. Le traitement associé n'a pas élevé la calcémie, mais a beaucoup augmenté la phosphorémie.

On a dosé ches les mêmes animaux, le cholestérol des différents organes : le traitement thyroïdien réduit le cholestérol biliaire et splénique et augmente le cholestérol surrénal, pulmonaire, rénal, cérébral, hépatique et pancréatique. La parathormone fait baisser le chiffre du cholestérol splénique, mais élève celui du cholestérol surrénal, cérébral, hépatique, pulmonaire et pancréatique. Le traitement double exerce une action synergique, de réduction du cholestérol splénique et d'augmentation du cholestérol hépatique, pulmonaire, pancréatique et rénal ; en revanche, l'augmentation du cholestérol surrénal a été moins marquée qu'avec chaque traitement séparément ; le cholestérol cérébral a baissé par suite du traitement double.

Le phosphore cérébral a augmenté par hyperthyroïdisation et hyperthyro-hyperparathyroïdisation ; la parathormone a déterminé une augmentation moins marquée.

Compte tenu de l'influence de la thyroïde et de la parathyroïde sur le système osseux, on a appliqué l'opothérapie par ces glandes, à un autre lot d'animaux.

L'hyperthyroïdisation a déterminé une réduction du calcium des os, plus marquée que celle provoquée par l'hormone parathyroïdienne ; le traitement associé a entraîné une réduction inférieure à celle provoquée par le traitement thyroïdien ou parathyroïdien séparément.

Le phosphore des os a augmenté par traitement double, il a moins augmenté par traitement thyroïdien et a diminué par traitement parathyroïdien.

Les recherches histopathologiques, sur les mêmes lots d'animaux, ont rélévé une thyroïde en état de repos fonctionnel, chez les animaux

hyperthyroïdisés et hyperthyro-hyperparathyroïdisés, et une thyroïde active, chez les animaux parathyroïdisés.

L'hypophyse accuse une augmentation du nombre des éosinophiles chez les animaux hyperparathyroïdisés et une augmentation moindre chez les animaux ayant subi le traitement double ; le traitement thyroïdien semble avoir déterminé une réduction. Les parathyroïdes trahissent des modifications nettes et de même sens.

Les surrénales ont accusé des modifications des principales couches de la corticale et le testicule, des troubles de spermatogénèse (diminution, par traitement thyroïdien ou associé). Les modifications spléniques, hépatiques et rénales, semblent moins importantes.

RELAȚIILE FOSFATEMIEI CU TETANIA. ACȚIUNEA FOSFAȚILOR ASUPRA TETANIEI ANIMALELOR PARATIREOPRIVE *

Se cunoaște importanța atribuită ionului fosfat în patogenia tetaniei, s-a susținut chiar că în această afecțiune prima tulburare ar fi creșterea fosfatemiei, hipocalcemia fiind consecutivă acesteia.

La animalele paratireoprive, dacă nu mor prea repede în urma tetaniei, calcemia se ridică atingînd uneori chiar o cifră aproape normală, pe cînd hiperfosfatemia care se instalează după extirparea paratiroidelor precede hipocalcemia și este persistentă (R i v o i r e).

S-a studiat influența sărurilor acidului fosforic asupra apariției tetaniei și a simptomelor care o întovărășesc.

Diferiți autori au cercetat efectele atît a sărurilor acide cît și a celor bazice, rezultatele nefiind totdeauna concordante. B i n g e r afirmă că injecțiile intravenoase de fosfat disodic și mai ales trisodic fac să apară simptome clinice identice cu cele ale tetaniei experimentale precum și hipocalcemia.

El crede că fenomenele sînt datorite ionului fosfat. F r a n c k, N o t h m a n n și G u t t m a n, administrînd *per os* la sănătoși un amestec de fosfați cu pH variat (mono-, di- și trisodic), ajung la concluzia că se poate observa o creștere a excitabilității neuromusculare, la indivizii normali, numai prin fosfați alcalini și neutri, și nu prin fosfați acizi.

Ei cred că acțiunea fosforului este indirectă, fiind consecutivă scăderii ionilor de Ca. Experiențele lor sînt în discordanță cu cele ale lui E l i a s care găsește după injecția de fosfați acizi o creștere mai marcată decît după administrarea celor alcalini.

R o c k m a n n, S t o f f e l, V a r k a n y, prin administrarea *per os* a sulfaților disodici (0,50 g kg după V a r k a n y), produc o creștere importantă a fosfatemiei.

Y o i k i H a r a d a studiază la iepure în același timp modificările fosfatemiei și, a fosforului total acido-solubil din sînge, fosfaturia și pH-ul urinar după injecția unei soluții tampon izotonice, acidă sau alca-

---

* In colaborare cu G h e r t a W e r n e r. Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1936, nr. 3.

lină, realizată printr-un amestec de carbonat-bicarbonat sau de fosfat mono- și disodic.

După injecția intravenoasă a unui amestec izotonic (pH 7,6—8,2) de fosfat mono- și disodic găsește o creștere notabilă a temperaturii; injecția unui amestec cu pH 6,2 duce la o creștere de mică importanță și tranzitorie a temperaturii.

După o soluție cu pH 7,6—8,2 fosforul mineral și total acido-solubil diminuă notabil în sînge la 1—2 ore după injecție; treptat fosfaturia scade sub normal. După administrarea unei soluții cu pH 6,2 fosforul anorganic crește la 30—60 min după injecție, fosfații eliminați prin urină cresc.

Rezerva alcalină după administrarea soluțiilor cu pH 7,6—8,2 are o tendință la creștere inițial (1/2—1 oră după injecție) dar scade cu ridicarea temperaturii.

După o soluție cu pH 6,2 se produce o scădere marcată.

Tisdall a demonstrat că injecțiile de fosfați (intravenos) determină o scădere a calcemiei fără modificarea ionilor de hidrogen sau a bicarbonaților din sînge.

Administrarea de acid fosforic scade calcemia, pH și rezerva alcalină. După Schiffler fosfatul disodic injectat provoacă scăderea ionilor de H. După Freudenberg și György hiperfosfatemia determină scăderea ionilor de calciu prin alcaloza pe care o produce.

În experiențele noastre am studiat efectele injecțiilor de fosfați di- și trisodici la cîine (asupra unor constituenți ai sîngelui precum și asupra comportării clinice a animalelor).

După o serie de injecții (8 zile), la același animal, am practicat tiro-paratiroidectomia studiind comparativ cu cîinii normali (care nu au fost tratați în prealabil) supuși aceleiași intervenții, intervalul trecut de la operație pînă la apariția tetaniei precum și durata supraviețuirii postoperatorii la cele două loturi de animale (injectați și paratiroidectomizați sau simplu tiro-paratiroidectomizați).

Timp de 8 zile fiecare cîine din primul lot a primit de două ori pe zi, la 5 ore interval, o injecție subcutanată de 4 g de fosfat disodic (soluție 20%).

Greutatea cîinilor varia între 16 și 27 kg. La cîinii cărora li s-au administrat fosfați acest tratament a fost continuat și după tiro-paratiroidectomie.

Examenul sîngelui după 8 zile de tratament (efectuat prin metoda Bell Dorsy-Briggs pentru fosfor mineral, metoda Waord pentru calcemie, metoda Kramer și Tisdall pentru K) a arătat următoarele date:

Cîini	P. mineral (g ‰)	Ca (serie) (g‰)	K (g‰)	K/Ca
nr. 1	0,052	0,086	0,239	2,8
„ 2	0,043	0,100	0,221	2,2
„ 3	0,054	0,081	0,191	2,0
„ 4	0,075	0,090	0,191	1,9
„ 5	0,060	0,112	0,219	2,4
„ 6	0,050	0,101	0,255	—
„ 7	0,060	—	—	—

Apariția tetaniei și supraviețuirea după operație.
Cîini operați și injectați

1.	Tetanie		24	ore după operație	moare după	45	ore de la operație
2.	„		„	„ „ „	„ „	48	„ „ „ „
3.	„		21	„ „ „	„ „	13	zile „ „ „
4.	„	înainte de	18	„ „ „	în viață „	150	ore „ „ „
5.	„		39	„ „ „	moare „	68	„ „ „ „
6.	„		22	„ „ „	„ „	24	„ „ „ „
7.	„		10	„ „ „	în viață „	a 5-a	zi „ „ „

Cîini operați martori (neinjectați)

1. Tetanie după 45 ore, moare după 70 ore de la operație.
2. Fără tetanie pînă la 36 ore, moare între 36 și 45 ore de la operație.
3. Tetanie între 39—45 ore, moare după 45 ore de la operație.

Apariția tetaniei la cîinii operați și injectați s-a produs în medie după 23 de ore (între 18 și 39 de ore) de la operație. La unul singur a apărut după 39 de ore, pe cînd la patru din șapte animale în primele 22 de ore. La cei trei martori tetania nu s-a instalat înainte de 36 de ore după operație.

Se poate deci trage concluzia că injecțiile de fosfați precedînd tiro-paratiroidectomiei au grăbit apariția tetaniei. În plus fosfatul disodic administrat după operație a agravat starea animalului accentuînd la maximum rigiditatea sau declanșînd convulsii. Această acțiune s-a observat aproape la toți acei cîini care au primit în continuare tratamentul de la operație pînă la moarte.

La unul din cîini, în a 5-a zi după tiro-paratiroidectomie, a apărut o necroză întinsă a țesutului cutanat după care au fost suspendate injecțiile.

În ceea ce privește supraviețuirea animalelor injectate după operație aceasta a fost la fel de lungă comparativ cu martorii (cîini operați dar neinjectați).

Supraviețuirea a fost chiar mai lungă decît la martori, dar numărul redus al animalelor din această ultimă categorie nu permite o concluzie în acest sens.

La alți doi cîini s-a injectat PO_4K_3 (soluție 10%, în 3 injecții subcutanate de 4 g/zi la 4 ore interval).

Cîinele nr. 1 în greutate de 18 kg (calcemia, a 8-a zi de tratament, 0,080%).

A 3-a zi la 4 ore după a doua injecție polipnee, salivație.

A 4-a și a 5-a zi, 20—30 min după prima injecție aceleași fenomene.

A 6-a zi, înainte de începutul injecțiilor, tremurături care s-au accentuat după prima injecție; după 25 de minute polipnee. Se face o singură injecție de 4 g.

A 7-a zi (înainte de injecție) animalul este găsit în decubit ventral, este dispneizant, geme (o singură injecție).

A 8-a zi (înainte de injecție) rigiditate destul de marcată, mers nesigur.

A 9-a zi rigiditate extremă, decubit lateral.

Moare în timpul zilei, 3 ore după injecție.

Cîinele nr. 2 de sex feminin în greutate de 12 kg. Se face o singură injecție pe zi cu 4 g PO_4K_3. A treia zi de la începutul tratamentului tremurături, polipnee care se repetă după fiecare injecție (la circa 15—25 min). A 7-a zi apare o necroză cutanată și injecțiile au fost întrerupte.

CONCLUZII

Efectele injecțiilor de fosfați au fost:

1) O creștere remarcabilă și durabilă a fosfatemiei (constant deasupra limitei superioare), după injecțiile de fosfat disodic.

2) O tendință la scădere a calcemiei după administrarea de fosfat di- sau trisodic.

3) Apariția după injecție a simptomelor comune ale tetaniei: aceasta mai ales după administrarea de fosfat trisodic în care caz tabloul clinic a fost al unei grave tetanii paratireoprive.

4) Instalarea mai precoce a tetaniei după paratiroidectomie și agravarea tulburărilor o dată instalate la cîinii operați și injectați în prealabil.

5) Supraviețuirea animalelor după extirparea paratiroidelor nu a fost scurtată la animalele injectate.

СООТНОШЕНИЯ ФОСФАТЕМИИ И ТЕТАНИИ ДЕЙСТВИЕ ФОСФАТОВ НА ТЕТАНИЮ ЖИВОТНЫХ С УДАЛЕННЫМИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Исследуется поведение, выживаемость и ряд биохимических показателей (минеральный фосфор в крови, кальциемия, калиемия и отиошение K/Ca) у группы собак, подвергнутых удалеиию околощитовидных желез; одной части животиых вводили до и после вмешательства дву- и тринатриевые фосфаты, а остальные животные служили контролем.

Было установлено следующее:

1. Резкое и длительное повышение фосфатемии после введения двунатриевого фосфата.

2. Тенденция к понижению кальциемии после введения дву- или тринатриевого фосфата.

3. Появление симптомов тетании, в особенности после введения тринатриевого фосфата. Клиническая картина соответствовала тяжелой тетании.

4. Более раннее развитие тетании после удаления околощитовидных желез и обострение расстройств у собак, подвергнутых операции и обработанных фосфатами.

5. Выживаемость животных не измеиилась.

LES RELATIONS DE LA PHOSPHATÉMIE AVEC LA TÉTANIE. L'ACTION DES PHOSPHATES SUR LA TÉTANIE DES ANIMAUX PARATHYRÉOPRIVES

RÉSUMÉ

On étudie le comportement, la survie et toute une série de données biochimiques (phosphore minéral du sang, calcémie, kaliémie et rapport K/Ca) chez une série de chiens parathyroïdectomisés, dont une partie ont été traités au préalable par des phosphates di- et trisodiques, traitement qui a été continué après l'intervention aussi, tandis que les autres ont constitué les témoins.

On a constaté :

1. Une hausse remarquable et durable de la phosphatémie, après l'injection de phosphate disodique.

2. Une tendance à la baisse de la calcémie après administration de phosphate di- ou trisodique.

3. L'apparition de symptômes de tétanie, surtout après administration de phosphate trisodique. Le tableau clinique a été celui d'une grave tétanie parathyréoprive.

4. L'instalation plus précoce de la tétanie après parathyroïdectomie et une aggravation des troubles, chez les chiens opérés et traités aux phosphates.

5. La survie des animaux n'a pas été modifiée.

EXTRACTUL RENAL ÎN TRATAMENTUL TETANIEI PARATIREOPRIVE EXPERIMENTALE*

CONTRIBUȚII LA STUDIUL CORELAȚIILOR PARATIREO-RENALE

Faptele, atît clinice cît și experimentale, care pledează pentru existența unor corelații paratiro-renale sînt de ajuns de numeroase.

Experimental, Papenheimer în 1936, prin scoaterea unui rinichi și distrucția parțială a celuilalt la șobolan, a produs o hipertrofie paratiroidiană. În 16 asemenea cazuri, la examenul oaselor, s-a găsit o activitate osteoclastică mărită, cu fibroză a măduvei.

Rutishauer, în 1936, a găsit osteită fibroasă la iepurii la care produsese o nefrită cronică prin introducerea de corpi străini în rinichi; nu a cercetat modificările paratiroidiene.

Din cercetările lui Gilmour a reieșit că, la 53 din 90 de cazuri (58,8%), modificările histologice în paratiroide sînt datorite tulburărilor renale.

Nu numai calcificări metastatice în rinichi (calculi renali), dar chiar nefrite cronice progresive pot fi simptomatice pentru boala Recklinghausen. S-a produs nefrită cronică progresivă prin injecții de paratiron Collip (Gilmour, 1939).

În clinica umană s-a găsit crescută mult ureea în sînge în alterațiile paratiroidiene (după cercetările lui Gilmour în 41 din 51 de cazuri).

Deficitul de Ca este frecvent în insuficiența renală și ar fi probabil datorit, după Leriche, retenției de P. Hipocalcemia este foarte frecventă în uremie, eclampsie (Tschimberg). După Violle, la baza diabetului renal s-ar găsi hipocalcemia, care provoacă tulburări în permeabilitatea țesutului renal pentru glucoză și albumină. Tratamentul cu săruri de calciu face să dispară acest diabet.

Cohn, Cohn și Aub au ajuns la următoarea concluzie în ceea ce privește funcția hormonului paratiroidian: funcția primară a hormo-

---

* În colaborare cu Gherta Werner și Florica Derevici-Meiu. Publicat în Analele Acad. R.P.R., Seria: științe medicale, 1950, t. 2, mem. 24, p. 865.

nului paratiroidian este aceea de a dirija metabolismul fosforului prin controlul excreției fosforului prin rinichi. Creșterea hormonului paratiroidian face să scadă resorbția fosfaților din filtratul glomerular, în timp ce scăderea lui crește resorbția fosfaților. Creșterea hormonului paratiroidian este urmată de o scădere a fosforului anorganic plasmatic; restabilirea lui, se face pe seama fosfaților din complexul mineral osos. Hipercalcemia care apare în hiperparatiroidismul clinic și experimental este o urmare a acestor acțiuni regulatoare. Hormonul nu are nici un efect asupra retenției de calciu; orice hipercalcemie este rezultatul unei creșteri a excreției de fosfați prin rinichi.

Bazați pe multiplele fapte care arată existența unor corelații paratiro-renale evidente, ne-am propus să studiem efectul unui tratament cu extract renal în tetanie, începînd cu cea experimentală la cîine.

Am utilizat un extract hidroalcoolic, delipidat, concentrat la 40 de grade în vid, de rinichi embrionar de vițel.

Extractul a fost administrat cîinilor în plină tetanie, după trecerea a 1—2 zile de la începutul bolii, după accese grave repetate, uneori numai în injecții subcutane, alteori, cînd animalul în stare prea gravă era în pericol să sucombe, în injecții intravenoase (10 g rinichi proaspăt pe fiolă). La acest tratament au fost supuși 5 cîini numai tiro-paratiroidectomizați, precum și un al 6-lea, căruia i se scosese cu 2 săptămîni înainte unul din rinichi. De remarcat că la acest din urmă animal nu am observat o deosebire în ceea ce privește debutul tetaniei după scoaterea paratiroidelor, în raport cu animalele cu ambii rinichi (calcemia lui înainte de tiro-paratiroidectomie a fost 0,113%).

Patru cîini tiro-paratiroidectomizați au servit ca martori pentru studiul biochimic al sîngelui și pentru a vedea deosebirea eventuală în ceea ce privește starea clinică și supraviețuirea animalului.

Dăm rezultatul cercetărilor noastre:

Supraviețuirea animalelor operate și tratate, în raport cu martorii:

Nr.	*Martori*	*Inj. extract renal*
1	4 zile	21 zile
2	$3^1/_2$ „	9 „
3	$3^1/_2$ „	11 „
4	5 „	75*) „
5		42 „
6		33 „

Media de supraviețuire la martori, 4 zile (între $3^1/_2$—5 zile), iar la cîinii tratați 23 de zile, exceptînd animalul care este în viață la 75 de zile de la operație fără a mai fi tratat de 5 săptămîni, deși a avut o tetanie gravă. De remarcat că la animalele nr. 4, 5 și 6 tratamentul a fos suspendat, după care au supraviețuit încă timp de 3 săptămîni (nr. 5), 2 săptămîni (nr. 6), iar cîinele nr. 4, era în viață și după 6 luni de la operație.

*) Animalul se află încă în viață după 6 luni de la operație.

Examenul sîngelui la martori cu tetane

Nr.	Rezerva alcalină Înainte de operație	Rezerva alcalină După operație	
1	68,1	48,1	(în acces)
2	51	50	(în acces)
3	60,5	53,8	(înainte de acces)
4	62	49	(în acces)
		72	(înainte de acces)
		58	(în acces)
	pH		
1	7,37	7,32	(în acces)
2	7,34	7,10	"
3	7,40	7,37	(înainte de acces)
		7,37	(în acces)
4	7,37	7,38	(înainte de acces)
		7,32	(în acces)
	Calcemia		
1	0,113	0,054	(în acces)
2	0,100	0,48	(în acces)
3	0,110	0,083	(înainte de acces)
		0,052	(în acces)
4	0,114	0,088	(înainte de acces)
		0,062	(în acces)
	Magneziemia		
1	0,016	0,008	(în acces)
2	0,014	0,019	(în acces)
3	0,020	0,020	(în acces)
	Hidremia (%)		
3	79	70	(în acces)

Examenul sîngelui la cîinii tratați cu extraci renal

Rezerva alcalină

Nr.	*Înainte de operație*	*După operație (ultima determinare)*	*După începerea tratamentului renal*
1	57	56	75, 84 (24 ore după prima injecție)
			56 (7 zile)
			52 (11 zile)
2	62	52	66,2 (18 ore)
3	57	79	56 (10 zile)
			53 (6 săpt.)
4	67,4	72	—
5	76	61	57,6 (18 zile)
6	63,8	49,5	49 (12 zile)

pH

Nr.	*Înainte de operație*	*După operație (ultima determinare)*	*După începerea tratamentului renal*
1	7,37	7	7,22 (18 ore)
			7,34 (24 ore)
			7,34 (7 zile)
			7,30 (11 zile)
2	7,34	7,10	7,25 (24 ore)
3	7,38	7,42	7,35 (10 zile)
			7,38 (14 zile)
			77,38 (6 săpt.)
4	7,37	7,35	
5	7,38	7,37	7,40 (18 zile)
6	7,22	7,30	7,38 (12 zile)

Calcemia

Nr.	*Înainte de operație*	*După operație (ultima determinare)*	*După începerea tratamentului renal*
1	0,109	0,058	0,067 (18 ore)
			0,074 (24 ore)
			0,074 (7 zile)
			0,076 (6 ore după 2 fiole de Cl_2Ca)

2	0,118	0,047	0,053 (24 ore)
3	0,106	0,057	0,068 (10 zile)
			0,085 (2 săpt.)
			0,085 (6 săpt.)
4	0,121	0,060	
5	0,104	0,042	0,054 (18 zile)
6	0,113	0,047	0,056 (12 zile)
			0,062 (40 zile)
	Magneziemia		
1	0,013	0,017 (24 ore)	0,014 (24 ore)
		0,0087 (48 ore)	0,019 (7 zile)
			0,019 (11 zile)
			0,012 (după 2 fiole Cl_2Ca)
2	0,012	0,019 (24 ore)	0,016 (24 ore)
3	0,016	0,021 (24 ore)	0,018 (2 săpt.)
		0,018 (48 ore)	0,038 (6 săpt.)
		0,014 (60 ore)	
4	0,024	0,016	
5	0,015	0,019	0,028 (18 zile)
6	0,014	0,012	0,033 (12 zile)
	Hidremia (%)		
3	68		85,77 (2 săpt.)
			86 (6 săpt.)
5	78	70	78 (18 zile)
6	82	76	82 (18 zile)

Rezumînd datele expuse referitor la valoarea diferitelor elemente ale sîngelui, studiate în tetania pe care am produs-o înainte și după administrarea extractului renal, găsim :

Revenirea la normal de ajuns de rapidă a rezervei alcaline și a pH, în cazurile unde acestea au fost modificate înainte de tratament, în urma acceselor de tetanie provocate de operație.

Creșterea constantă, dar lentă a calcemiei, fără ca aceasta să revie la normal, chiar cînd animalul a avut o supraviețuire mai lungă. Creșterea calcemiei a fost prea lentă ca să poată explica singură efectul sedativ atît de rapid al extractului renal asupra fenomenelor spastice.

După întreruperea tratamentului, calcemia a continuat să crească la cîinii supraviețuitori.

Faptul cel mai izbitor care reiese din studiul biochimic al sîngelui la animalele tratate, a fost creșterea constantă, importantă, a magneziemiei, care uneori a atins o cifră mai mult decît dublă, în special la animalele care au supraviețuit mai mult după operație (în viață după 75 de zile). Acest fapt ar putea să explice efectul favorabil pe care l-a avut tratamentul renal în cazurile noastre.

Se cunoaște din clinica umană efectul favorabil pe care îl are Mg în tratamentul tetaniei ; pe de altă parte, lipsa Mg poate duce la tetanie. Așa numita „tetanie de iarbă" a animalelor ar fi datorită acestei cauze (Cameron).

Acest fapt ar putea să explice crizele repetate de imobilitate cu flasciditate musculară, cu răcire periferică, observate la animalul nr. 5, criză în care a și sucombat. Administrarea de clorură de calciu în ultimul acces de acest fel pe care cîinele l-a avut, nu l-a scos din starea în care se găsea ; aceasta, din contră, ar fi posibil să-i fi grăbit sfîrșitul.

Alt fapt demn de reținut din cercetările noastre a fost acela al revenirii la normal a hidremiei, scăzută după accesele de tetanie pe care le făcuseră animalele înainte de administrarea extractului renal. Dar cercetările acestea trebuie continuate. Normalizarea hidremiei a fost întovărășită de dispariția unui simptom clinic, care a fost aproape constant la cîinii operați și care a persistat tot timpul la animalele-martore, anume poliuria.

Un fapt curios care a atras atenția la animalele tratate cu extractul renal, a fost creșterea poftei de mîncare, dar nu pentru orice alimente : refuzînd pîinea cu lapte ori resturi de la bucătărie, animalul devora repede carnea care i se dădea.

Din cercetările noastre, a reieșit faptul că extractul renal a avut un efect bun în tratamentul tetaniei experimentale la cîinele paratireopriv. Prin acest tratament, viața animalelor a fost mult prelungită, cu toată starea gravă în care s-au găsit cîinii înainte de aplicarea tratamentului.

Din punctul de vedere biochimic al sîngelui, reținem următoarele ameliorări în urma tratamentului aplicat :

Rezerva alcalină, care scăzuse, a revenit la normal, pH suferind modificări paralele cu cea a rezervei alcaline.

Calcemia a crescut, dar mult mai încet, după ameliorarea stării clinice și a pH sanguin (ameliorarea clinică a precedat creșterea calcemiei).

Hidremia, care suferise o scădere în urma ablației paratiroidelor, a revenit la valoarea inițială.

Modificarea cea mai importantă a fost cea a magneziemiei, valorile găsite după administrarea tratamentului renal atingînd uneori cifre mai mult decît duble.

PROTOCOLUL EXPERIENȚELOR

Cîini paratireoprivi martori

1. Cățea, 10,500 kg. Operată la 13.XII.1949. Debutul tetaniei după 22—28 de ore După 28 de ore: tremurături, rigiditate intermitentă; primește ca hrană numai lapte. Sete mare. Este sîngerată pentru studiul biochimic al sîngelui.

După 30 de ore; tremurături fibrilare, tresăriri tendinoase. Primește numai lapte (refuză ficatul prăjit care se dă cîinilor tratați cu extract renal). 16.XII: convulsii; este culcată pe flanc, refuză orice hrană. 17. XII: este găsită moartă dimineața la ora 7.

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După tratament*
R.A.	68,1	48,1 (28 ore)
pH	7,37	7,32
Ca	0,113	0,054
Mg	0,016	0,008

2. Cîine, 14 kg. Operat la 27.XII.1949. Tetanie înainte de 24 de ore de la operație; convulsii, polipnee, este sîngerat. Moare după 49—50 de ore de la operație.

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După operație*
R. A.	51	50
pH	7,34	7,10
Ca	0,100	0,048
Mg	0,014	0,019

3. Cîine, 9 kg. Operat la 28.XII.1949. Se ia sînge după 28 de ore. Debutul tetaniei între 40 și 46 de ore după operație. După 48 de ore: convulsii, polipnee. Sete exagerată. Urinează frecvent. Refuză orice hrană. Mort după 72—77 de ore de la operație.

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După operație*	
R.A.	60,5	53,8	(înainte de acces)
		49	(în acces)
pH	7,40	7,37	(înainte de acces)
		7,37	(în acces)
Ca	0,110	0,083	(înainte de acces)
		0,052	(în acces)
Mg	0,020	0,020	(în acces)
Hidremia	79	76	(înainte de acces)
		72	(în acces)

4. Cîine, 14 kg. Operat la 22.XII.1949. Debutul tetaniei după 42—48 de ore; după 48 de ore: rigiditate, tremurături fibrilare; după 72 de ore: polipnee; tresăriri tendinoase. Moare a 4-a zi de la operație.

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După operație*	
R.A.	62	72	(înainte de acces)
		58	(în acces)
pH	7,37	7,38	(înainte de acces)
		7,32	(în acces)
Ca	0,114	0,088	(înainte de acces)
		0,062	(în acces).

Cîini paratireoprivi tratați cu extract renal

1. Cîine 13,500 kg. Tiro-paratiroidectomie la 16.XI.1949. Tetanie 28 de ore după operație, convulsii, rigiditate, poliurie.

După 48—64 de ore starea se agravează; refuză orice hrană; poliuria continuă. Sete exagerată.

70 de ore după operație. Se face o injecție subcutanată cu extract renal, în plin acces convulsiv. După 20—30 de minute cîinele sare în sus, aleargă prin laborator. I se dă de mîncare: pîine, mămăligă, cartofi fierți, pe care le înghite repede. Refuză laptele și pîinea. Mersul devine liber. Efectul acesta ține 3 ore (nu a urinat în acest timp). După aceasta, apare o rigiditate a jumătății posterioare: umblă cu membrele posterioare depărtate. Se face o nouă injecție: jumătate de oră după aceasta, mersul devine liber. Primește aceeași hrană, pe care o termină repede. Se culcă și adoarme. Este revăzut după 5 ore; doarme profund, liniștit.

7 ore după injecție este liniștit.

După 18 ore este adus în laborator pentru a fi sîngerat; după sîngerare, geme, este neliniștit; umblă anxios prin laborator. Se face 1 fiolă subcutan, după care se liniștește repede (20—30 de minute).

După 24 de ore de la ultima injecție, este găsit în acces de tetanie: convulsii, polipnee. Se face o injecție intravenoasă; se liniștește aproape instantaneu; mănîncă cu lăcomie aceeași hrană ca în ajun; refuză pîinea cu lapte.

Bea apă puțină; nu este văzut urinînd ziua; dar paiele pe care doarme noaptea sînt găsite ude dimineața.

Accesele de tetanie, mai puțin intense, se repetă de 2 ori în aceeași zi; sînt întretăiate de injecțiile pe care le primește (în total 3 injecții în aceeași zi).

26.XI. Ziua următoare nu mai are accese; refuză hrana din ajun, dar se repede cu lăcomie la o bucățică de ficat prăjit. Primește o fiolă subcutan dimineața. Aceeași injecție se face ziua următoare.

27.XI. Doarme mult; adesea are tresăriri musculare.

2.XII. Jumătatea posterioară a corpului este rigidă. Mănîncă cu lăcomie, dar numai carne. Se face injecția. Rigiditatea se atenuează (mai mult la stînga).

3.XII. Tremurături de mare amplitudine înainte de injecție.

Tremurături fine, fibrilare, în cursul zilei. Tendință la imobilitate. Mănîncă ficatul prăjit, dar are tulburări de deglutiție, deși mîncarea este fărîmițată; bea apă pentru a putea înghiți. I se dau 10 g glandă tiroidă proaspătă, crudă. După 5 ore, are tresăriri

tendinoase, geme. Se face o nouă injecţie subcutană, după care se linişteşte, nu mai geme. Starea aceasta ţine numai 2 ore. Mănîncă mult, cu lăcomie.

4.XII. Dimineaţa are un acces convulsiv; se face o injecţie intravenoasă. După 4 ore aleargă anxios prin laborator; se culcă pe pîntece: deodată sare în sus, aleargă la uşe; se ridică pe membrele posterioare şi începe să zgîrie cu cele anterioare pereţii; se zbate lovindu-se cu capul de perete; apoi cade, avînd un acces convulsiv grav. Primeşte o fiolă de Cl_2Ca intravenos (10 cg). Se linişteşte repede. Mănîncă pîine cu lapte, mămăligă.

5.XII. Este liniştit. Se face o fiolă de Cl_2Ca (ora 9).

6.XII. Dimineaţa la ora 7, este găsit în convulsii; se face din nou o injecţie intravenoasă cu Cl_2Ca. După 2 ore continuă să aibă convulsii şi hiperpnee.

Primeşte intravenos o fiolă de extract renal; se linişteşte după 10—15 minute. Primeşte ficat prăjit (refuză laptele).

Accesele nu s-au mai repetat nici în aceeaşi zi, nici a doua zi.

8.XII. Se face dimineaţa injecţia cu Cl_2Ca; o nouă injecţie la ora 16, după care se face o implantare de rinichi. In zilele de 9, 10 şi pînă în ziua de 11.XII, ora 14, animalul este liniştit. La ora 14 este cuprins de convulsii; la ora 16 este găsit mort.

La autopsie: implantul lichefiat cu aspect purulent. Inima mare ca volum, flască; rinichiul congestionat, flasc.

Examenul sîngelui

	Înainte de operaţie	*După operaţie (ultima determinare)*	*După tratament*
Hb.	84	72	88,4
R. A.	57	56	75,84 (24 de ore de la prima inj., 1 oră după ultima inj.)
			56 (7 zile)
			52 (11 zile)
pH	7,34	7	7,22 (18 ore)
			7,34 (24 de ore; o oră după ultima inj.
			7,34 (7 zile)
			7,30 (11 zile)
Mg	0,013	0,017 (24 ore)	0,014 (24 ore)
			0,019 (7 zile)
		0,0087	0,019 (11 zile)
			0,012 (după 2 fiole Cl_2Ca)
Ca	0,109	0,058	0,067 (18 ore)
			0,074 (24 de ore)
			0,074 (7 zile)
			0,076 (după 2 fiole Cl_2Ca)

Supraviețuire (pînă la Cl_2Ca) 19 zile.

2. Ciine, 13,500 kg. Operat o dată cu precedentul. Tetanie după 54—62 de ore de la operație; rigiditate și polipnee; poliurie. Prima injecție 70 de ore după operație; rigiditatea dispare timp de 2 ore. Poliurie și sete; mănîncă numai carne. Se repetă injecția: mănîncă mult, apoi doarme. Seara, după 5 ore, accese de tremurături; este trist; refuză hrana. Se fac 2 fiole de extract renal.

După 18 ore de la ultima injecție, cîinele este liniștit; doarme. Se face o fiolă subcutan. Este sîngerat după o oră.

După 24 de ore, ușoară dispnee, în rest este liniștit; stă trist, mănîncă puțin.

După 48 de ore de la începutul tratamentului, este găsit mort, cu o cantitate de sînge răspîndită în jurul lui (eliminat probabil pe gură).

Autopsie: pneumonie; stomac în ceasornic de nisip (supraviețuire 5 zile de la operație).

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După operație*	*După tratament*
Hb	79,80	60,9	
R.A.	62	52	66,2 (18 ore)
pH	7,34	7,10	7,25
Mg	0,112	0,019 (28 de ore)	
		0,0076 (24 de ore)	0,016 (24 de ore)
Ca	0,118	0,047 (24 de ore)	0,053 (24 de ore)

3. Ciine, 13 kg. Operat la 29.XI.dimineața. Tetanie nu prea gravă după 24 de ore.

După 48 de ore: tremurături intermitente, generalizate, de mare amplitudine, geme.

După 60 de ore: rigiditate, tresăriri tendinoase, polipnee; geme mereu; spasm al glotei; refuză hrana (chiar laptele); sete; poliurie. După 64 de ore de la operație, se fac 3 injecții. Se liniștește după 1/2 oră. Mănîncă ficat prăjit. Este liniștit toată ziua.

2.XII. Se face o fiolă dimineața, una seara. Nu a fost văzut în acces pînă la 6 ore după prima injecție.

Pînă la 7.XII. se face zilnic o singură fiolă dimineața: este liniștit; mănîncă cu poftă carne. Nu a mai avut accese.

9.XII. Prurit cutanat. Se scarpină cu furie. Din cînd în cînd, accese de rigiditate puțin accentuată a membrelor posterioare. Mănîncă mult (și pîine cu lapte).

17.XII. Se întrerup injecțiile cu totul. Tresăriri tendinoase; se scarpină arareori. Mănîncă bine.

21.XII. Are un scurt acces de tremurături; spasticitatea membrelor posterioare. Varsă după ce a mîncat. Se face o fiolă subcutan. Fenomenele dispar.

22.XII. Tremurături fine. Spasticitatea ușoară a membrelor posterioare. Hiperexcitabilitate (tresăriri la orice zgomot); din cînd în cînd, rigiditatea membrelor posterioare.

24.XII. Nu a mai făcut injecţii. Starea relativ bună (hiperexcitabilitate). Mănîncă bine[1]).

	Inainte de operaţie	După operaţie	După tratament
Hb	81,2		
pH	7,38	7,42	7,35 (10 zile)
			7,38 (2 săpt.)
			7,38 (7 săpt.)
R.A.	57	79	56 (10 zile)
			53 (6 săpt.)
Ca	0,106	0,057	0,068 (10 zile)
			0,085 (2 săpt.)
			0,085 (6 săpt.)
Mg	0,016	0,021 (24 de ore)	0,108 (2 săpt.)
		0,018 (48 de ore)	0,038 (6 săpt.)
		0,014 (64 de ore)	

Hidremia (%) 68 (48 de ore), 2 săpt. 85,87.

4. Cîine, 9,500 kg. Operat la 13.XII. Debutul tetaniei după 22 de ore; tremurături; dispnee. Refuză hrana afară de lapte.

După 48 de ore: convulsii extrem de grave, îşi muşcă limba; polipnee; salivaţie sanguină. Nu poate rămîne timp mai îndelungat într-o poziţie.

Se face o injecţie cu extract renal, subcutan. Aceeaşi stare şi după o oră. Se face o nouă injecţie, convulsiile încetează. După ½ oră, polipneea continuă. Bea apă multă, refuză hrana (inclusiv laptele). După o oră se injectează intravenos; imediat se linişteşte rămînînd numai cu tremurături fine.

După o oră este liniştit cu totul; umblă liber; primeşte numai ficat, la care se repede şi îl înghite cu lăcomie; limba sîngerează. Starea aceasta ţine 4 ore. După aceasta este din nou abătut; tremurături intermitente.

Se face o nouă injecţie subcutan. După 20—30 de minute se linişteşte, mănîncă numai carne (ficat). Este liniştit pînă a doua zi dimineaţa.

Pînă la 17.XII. se face zilnic cîte o injecţie (dimineaţa la ora 8). Este liniştit, mănîncă numai carne în tot acest timp.

La 17.XII, ora 14, începe să mănînce ficat, dar este cuprins de tresăriri tendinoase şi încetează de a mai mînca. Se injectează o fiolă subcutanat. Se linişteşte, dar scrîşneşte din dinţi. Seara (ora 8) este liniştit şi mănîncă.

18.XII. Dimineaţa ora 8. Mişcări convulsive ale maxilarului inferior. Se face injecţia intravenos. Se linişteşte imediat. După 11 ore (ora 21), este trist; refuză hrana; se mai face o injecţie subcutană.

La ora 12 are convulsii limitate la cap. Umblă tîrîndu-şi capul. Se face injecţie intravenoasă; se linişteşte pentru scurt timp, dar accesele convulsive la cap revin,

[1]) Animalul se află în viaţă după 6 luni de la operaţie, cu tetanie cronică.

țin cîteva minute, apoi animalul poate umbla cu capul ridicat de la pămînt. Se liniștește după $^3/_4$ — 1 oră; rămîne imobil. Mănîncă puțin.

20—21.XII. Se face cîte o injecție intravenoasă. Este trist, tendință de a sta imobil; mănîncă puțin (ficat).

22.XII. Prezintă convulsii violente (ale maxilarului inferior). Refuză hrana. Se face o injecție subcutan. Se liniștește, dar este trist; nu se mișcă.

23.XII. Este găsit mort dimineața.

	Inainte de operație	După operație
R. A.	67,4	72
pH	7,37	7,35
Ca	0,121	0,06
Glicemia	1,19	
Mg	0,024	0.016

5. Cîine, 9,500 kg. Operat la 28.XII. dimineața. Tetanie gravă după 48 de ore de la operație: convulsii, polipnee; gura sîngerează (mușcătura limbii).

Se face o injecție intravenos; se liniștește imediat. Primește hrana (ficat). După 2 ore, tremurături. O nouă injecție, urmată de alta după 2 ore.

31.XII. Tremurături fine înainte de injecții. Se fac 3 injecții, între care este liniștit. Ulterior apar tremurături de mică amplitudine. Mănîncă ficat de 3 ori pe zi.

1.I. O fiolă dimineața. Supurație la ochi. Fotofobie (ține capul îngropat în paie). Mănîncă puțin. Seara este găsit rece, cu respirația superficială.

10.I. Dimineața este găsit umblînd prin laborator; i se dă de mîncare (carne) și mănîncă cu lăcomie. Se face injecția intravenos.

14.I. Se face injecția intravenos. Supurația la ochi a încetat. Opacifierea corneei.

15.I. Se suspendă injecțiile. Mănîncă bine.

16.I. Mănîncă puțin, dar este liniștit, este trist, extrem de slab.

17.I. Nu are tetanie. Mănîncă puțin (ficat). Tendință la imobilitate.

20.I. Stă culcat pe o parte; nu vede. Ridicat, umblă împleticindu-se. A slăbit mult. Nu a mai primit ficat și refuză altă hrană (lapte cu pîine). Supraviețuiește de 4 săptămîni.

24.I. Trăiește. Aceeași stare.

25.I. Imobilitate; musculatura flască; rece.

26.I. Umblă prin laborator. Mănîncă cu lăcomie ficat prăjit

5.II. Este găsit într-un acces ca cel de mai sus. Se face o injecție de Cl_2Ca, dar nu se mai scoală. A doua zi dimineața este găsit mort.

Examenul sîngelui

	Inainte de operație	După operație	După tratament
R. A.	76	61	57,6 (18 zile)
pH	7,38	7, 7	7,40
Ca	0,104	0,042	0,054
Mg.	0,015	0,019	0,028

6. Cîine, 13 kg. Nefrectomizat la 8.XII. Se face un implant de țesut renal.

După 2 săptămîni se găsește țesutul implantat lichefiat; se elimină și se drenează rana.

După o săptămînă se face tiro-paratiroidectomia.

26.XII. Debutul tetaniei după 52—64 de ore. Tremurături în masă, întretăiate de accese convulsive; polipnee. Este sîngerat, după care se face o injecție cu 2 fiole, cu extract renal, intravenos. După o oră, mai are polipnee, tremurături generalizate. După 3 ore, tremurături fine la jumătatea posterioară a corpului. I se dă ficat prăjit, pe care îl mănîncă.

27—28.XII. Polipnee; tremurături de mare amplitudine. Se fac 3 fiole, cu extract renal, intravenos, la 5 ore interval una de alta. Stare bună între injecții. Nu mănîncă decît ficat.

31.XII. Se fac 2 injecții.

1.I. Se face cîte o injecție zilnic, subcutan. Imediat după aceea este vioi; mersul liber; mănîncă.

9.I. Ochii supurează; ține capul în paie (fotofobie).

12.I. Primește injecția. Seara are tremurături generalizate de mare amplitudine.

13.I. Primește o injecție, intravenos; se liniștește repede.

14.I. Primește o injecție, intravenos, la ora 9 dimineața. La ora 16 are un acces convulsiv. Se face o injecție intravenos.

15.I. Starea bună. Se suprimă injecția. Supurația ochilor a încetat, dar nu mai vede (opacifierea corneei). Este liniștit. A devenit ușor iritabil; latră la ceilalți cîini. Mănîncă bine (numai carne). Nu a mai fost văzut în acces. A slăbit mult. De la 20 ianuarie nu a mai primit carne; laptele și pîinea au rămas neatinse. A fost găsit mort în ziua de 23.I.

Examenul sîngelui

	Înainte de operație	*După operație*	*După tratament*
R. A.	63,8	49,5	49 (12 zile)
pH	7,22	7,30	7,38
Ca	0,0113	0,047	0,056 (12 zile)
Mg	0,014	0,012	0,033
Hidremia (%)	82	76	

ПОЧЕЧНЫЙ ЭКСТРАКТ В ЛЕЧЕНИИ АПАРАТИРЕОИДНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕТАНИИ К ВОПРОСУ О СООТНОШЕНИЯХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОЧЕК

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Авторы исследовали эффект действия водно-спиртового, освобожденного от жиров, экстракта зародышевой почки теленка на вызванную паратиреоидэктомией тетанию собаки.

Экстракт вводился подкожно или внутривенно группе 6 собак с тяжелыми припадками тетании.

Результаты были самые благоприятные в отношении клинического состояния, выживаемости животных, биохимических сдвигов крови, по сравнению с контролем. Гидремия, резервная щелочность и pH вернулись к норме, кальциемия возрастала более медленно и не достигла начальной величины, содержание магния в крови значительно увеличилось.

L'EXTRAIT RÉNAL DANS LE TRAITEMENT DE LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE EXPÉRIMENTALE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CORRÉLATIONS PARATHYRÉORÉNALES

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié l'effet d'un extrait hydroalcoolique délipidisé de rein embryonnaire de veau sur la tétanie parathyréoprive du Chien.

Six chiens, présentant des accès de tétanie grave, ont été soumis à ce traitement, pratiqué sous forme d'injections sous-cutanées ou intraveineuses.

En ce qui concerne l'état clinique, la survie des animaux, les modifications biochimiques du sang, l'effet a été des plus favorables, comparativement aux animaux qu'on n'a pas soumis à ce traitement. Au point de vue des modifications biochimiques du sang sous l'action du traitement, les auteurs ont constaté : une hydrémie ; un rétablissement des valeurs normales de la réserve alcaline et du pH ; l'augmentation tardive de la calcémie, sans retour à la valeur initiale ; l'augmentation très importante de la magnésiémie.

STUDII ŞI OBSERVAŢII CLINICE, CERCETĂRI ASUPRA PATOLOGIEI DE CORELAŢIE

TRATAMENTUL PARATIROIDIAN ÎN ULCERUL GASTRO-DUODENAL*

Tratamentul exclusiv local al ulcerelor gastro-duodenale pare a avea prea multe insuccese pentru a justifica toate eforturile care s-au făcut în ultima vreme pentru a trata această afecţiune cu pepsină, extract pancreatic, hipofizar, paratiroidian şi aminoacizi.

În ceea ce priveşte în special tratamentul cu extract paratiroidian preconizat în America de Grove şi Vines în 1922 şi experimentat cu succes în Germania de Pallier în 1926 şi introdus în Franţa graţie lucrărilor lui Moutier şi Camus (1929) credem, ca şi alţi autori de altfel, că această metodă terapeutică, care are la activul său un număr destul de important de succese, merită toată atenţia atît din partea medicului practician cît şi din a endocrinologului. Din această cauză vrem să insistăm asupra acestei probleme cu ocazia studiului şi urmăririi pe o perioadă oarecare a unui caz foarte demonstrativ.

Este vorba de o bolnavă de 24 de ani care ne-a consultat în iulie 1934 pentru următoarele simptome: cefalee, indispoziţie, plîns fără motiv şi dureri abdominale din ianuarie 1934. Aceste dureri erau localizate în epigastru, surveneau fără orar precis şi fără vărsături. Un chimism gastric a arătat hiperaciditate. O radiografie a confirmat diagnosticul clinic de ulcer duodenal. A fost supusă unui regim alcalin cu făinoase şi legume. Rezultatele acestui tratament au fost aproape nule. Bolnava a continuat să sufere.

Deoarece prezenţa furnicăturii în extremităţi, semnul lui Chvostek de gradul II, şi o dentiţie proastă, cu carii multiple, am asociat regimului amintit injecţii zilnice de parathormon Collip. A făcut 10 zile cîte o injecţie intramusculară pe zi.

După acest tratament s-a simţit foarte bine căci cefaleea şi durerile epigastrice au dispărut. De asemenea dispoziţia pentru muncă revenise şi nu mai plîngea ca înainte.

---

* Publicată în Bull. mém. Sect. endocr., 1936 nr. 2. În colaborare cu M. Schächter.

Această stare de sănătate aparentă a durat aproximativ 14 luni, cînd bolnava a revenit, deoarece reapăruseră durerile epigastrice. Ne întreba dacă poate relua tratamentul cu extract paratiroidian. Bolnava de constituție astenică ; talia 149 cm ; greutatea 48,5 kg. Țesutul subcutanat slab dezvoltat. Musculatura normală. Examenul organelor interne și tensiunea arterială ne furnizează date normale. Reflexele osteotendinoase vii dar egale. Reflexele oculo-pupilare normale. Miopie. Chvostek II bilateral (persista ca la primul examen). Dentiția proastă, carii multiple, marginea superioară a dinților subțiată. Bolnava afirmă că are dinții „slabi" și că au tendința de a se disloca ușor. Tiroida palpabilă. Puls 70 de bătăi pe minut. Suportă mai bine căldura decît frigul. Menstruația la 16 ani, are menstre neregulate care durează 5—6 zile. Fluxul este abundent dar nu are dismenoree. Pigmentarea tegumentelor este slabă pe corp dar mai închisă în regiunile periorbitare. Sprîncenele nu prezintă nimic particular.

Aparat digestiv: dureri epigastrice, uneori cu caracter de arsură, și fără orar precis ; constipație cronică ; apetitul diminuat.

Bazați pe examenul clinic și pe rezultatele obținute prima oară am prescris paratiroida „Richter" (1 ml din acest extract are 50 U. de hormon paratiroidian) Din acest preparat a făcut 10 fiole, cîte una pe zi, intramuscular.

La începutul tratamentului a prezentat cefalee și o senzație de apăsare epigastrică. Apoi a început să se simtă mai bine ; avea numai dureri de mică intensitate între orele 7 și 8 seara. Apoi durerile au dispărut.

Am revăzut-o la 10-XII-1935, cînd ne-a spus că starea generală este bună, că muncește și că nu mai are dureri epigastrice. Continuă regimul inițial la care a adăugat și puțină carne.

Este vorba deci de o bolnavă care a urmat tratament opoterapic paratiroidian pentru un sindrom clinic și radiologic de ulcer duodenal. Bolnava prezenta în afara sindromului digestiv, Chvostek II, furnicături în extremități și o dentiție deficientă. În raport cu aceste simptome am prescris cu succes tratamentul amintit. Într-adevăr puțin după acest tratament au dispărut durerile epigastrice, proasta dispoziție și plînsul fără motiv.

După primele 10 injecții, a intervenit o perioadă de liniște de 14 luni ; după care durerile au reapărut dar cu o intensitate mai mică, repetarea aceluiași tratament a dus din nou la dispariția lor completă. După cum am menționat, în Franța, Moutier și Camus au obținut rezultate favorabile în patru cazuri de ulcere ale micii curburi cu dispariția imaginii radiologice.

Încurajați de aceste prime rezultate favorabile, aceiași autori au aplicat acest tratament și altor 45 de bolnavi ; ei au observat : 20 de succese-complete (44%), 17 ameliorări (37%) și 8 insuccese (17%). Succesele totalizează 37 de cazuri, adică 81%. Acest rezultat nu poate fi neglijat. Rezultatele comparabile au fost comunicate de Lévy și E. Lévy (1931), de către G. Durand și de Hugonot și Friers (1932).

La Tolouse, L. Timbal[1]) a întrebuințat cu tenacitate această metodă și a publicat după 4 ani de experimentare clinică rezultatele pri-

[1]) Pratique médicale franc., 1935, nr. 13, p. 590.

vind 23 de cazuri din care 10 ulcere pilorice, 7 ulcere duodenale, 4 stenoze pilorice și 2 ulcere ale micii curburi.

Autorul a obținut rezultate excelente în 45% din cazuri, bune în 13% din cazuri, necunoscute în 13% și nule în 29%. Tratamentul s-a arătat eficace în aproximativ $^2/_3$ din cazuri. Bolnavii sînt supuși tratamentului paratiroidian în timp ce urmează, ca în cazul nostru, regimul alcalin preconizat de M a t h i e u.

Fată de aceste rezultate net favorabile, singura notă sceptică este aceea a lui R. G u t t m a n n [1]). Acest autor insistă asupra dificultății de a preciza acțiunea medicamentelor pe care le administrau ulceroșilor, dat fiind, că boala are intervale de remisiuni spontane astfel încît orice medicație administrată în aceste perioade poate fi greșit considerată ca eficace asupra tulburărilor bolnavului.

Această critică a lui R. G u t t m a n n pe care am ținut s-o menționăm, pare excesivă autorilor care s-au ocupat cu problema tratamentului opoterapic al ulcerului gastro-duodenal.

În orice caz marele număr de rezultate favorabile și rapid obținute pledează în favoarea acestui tratament de care nu putem să ne lipsim bolnavii suferinzi chiar dacă se pot invoca critici cu caracter teoretic.

Cît despre mecanismul de acțiune al extractelor paratiroidiene în ulcerul gastro-duodenal, P a l i e r crede că această boală ar fi condiționată de o tulburare a metabolismului calcic asupra căruia ar acționa tratamentul endocrin. După A l k a n tulburarea în metabolismul calciului ar produce un dezechilibru vagosimpatic cu hipervagotonie ceea ce ar determina o stare de spasmofilie. Aceasta prin intermediul contracțiilor exagerate ar avea o iritație locală care ar jena cicatrizarea eroziunilor mucoasei și ar transforma eroziunile trecătoare în adevărate ulcere. Dar cum cercetările recente n-au confirmat frecvența tulburărilor metabolismului calcic la ulceroși, T i m b a l crede că se pot atribui efectele favorabile ale opoterapiei paratiroidiene asupra ulcerului gastro-duodenal acțiunii antisecretorii, antispasmodice și leucopedetice a acestui extract.

În stadiul actual al cunoștințelor noastre în terapeutica ulcerului gastro-duodenal afirmația făcută de L é v y și E. L é v y, în 1931, rămîne valabilă. Acești autori au afirmat: „Extractul paratiroidian poate fi considerat ca o armă eficace, ca un adjuvant excelent în tratamentul ulcerului".

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРЕПАРАТАМИ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор описывает случай больной 24 лет с клиническим и рентгенологическим синдромом язвы двенадцатиперстной кишки. У больной отмечались также парестезии, симптом Хвостека II, плохое состояние зубов, астения, беспричинный плач.

[1]) Presse médicale, 21 oct. 1931.

Лечение препаратом околощитовидиой железы привело к исчезновению всех вышеупомянутых симптомов. Через 14 месяцев боли в надчревной области появились снова. Повторение лечения вновь привело к исчезновению болей. При повторном обследоваиии больной не отмечалось никаких расстройств.

В связи с этим случаем автор производит обзор терапии препаратами околощитовидной железы при язве двенадцатиперстной кишки и высказывает миеиие, что этот метод, возможно, является эффективным способом лечения при данном заболевании.

LE TRAITEMENT PARATHYROÏDIEN DANS L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

RÉSUMÉ

L'auteur expose l'observation d'une malade, âgée de 24 ans, offrant un syndrome clinique et radiologique d'ulcère duodénal. La malade présentait aussi des paresthésies, un Chwostek II, une dentition déficiente, de l'asthénie ; elle pleurait sans motif.

Le traitement parathyroïdien a conduit à la disparition, de tous les symptômes cités, durant 14 mois ; au bout de cet intervalle, les douleurs épigastriques ont réapparu. La répétition du traitement a déterminé de nouveau la disparition des douleurs. La malade a été réexaminée, l'état de santé se maintient assez bon.

L'auteur, á cette occasion, passe en revue l'opothérapie parathyroïdienne employée dans l'ulcère gastro-duodénal ; ils sont enclins à croire à l'efficacité de cette méthode.

RETRACŢIA APONEVROZEI PALMARE, ACROCIANOZĂ ŞI FENOMENE DE HIPOPARATIROIDIE*

Patogenia bolii lui Dupuytren este foarte obscură; după unii autori această tulburare trofică se datoreşte unei leziuni sau tulburări funcţionale a sistemului nervos (nevrite, tabes, scleroză în plăci, siringomielie etc.).

Cullerre a observat această afecţiune la catatonici ca urmare a atitudinilor vicioase.

Brissaud a semnalat-o la parkinsonieni şi la meseriaşii a căror mişcări profesionale predispuneau la această boală.

Această tulburare a fost de asemenea observată la suferinzii de reumatism cronic, în diabet şi într-un caz de nevrită blenoragică (Féré).

Parhon şi Goldstein, în 1902 şi 1905, au publicat două cazuri de pelagră însoţite de retracţia aponevrozei palmare. Ei au susţinut, în aceste lucrări, că în producerea bolii, în afara factorului nervos, mai intervine de asemenea un factor de ordin chimic şi că nu este o simplă întîmplare coexistenţa acestor două boli.

Alberico Testi în lucrarea sa „Sulla patogenessi della malattia di Dupuytren (1904)" ajunge la următoarele concluzii:

1) Boala lui Dupuytren trebuie considerată ca o trofonevroză adeseori de origine congenitală în care ereditatea joacă rolul principal (cazul descris de Vizioli etc.).

2) Unele leziuni ale substanţei cenuşii a măduvei spinării ca siringomielia pot fi exponentul anatomic al acestei boli.

Ali Krogius[1]) trece în revistă diferitele teorii şi anume traumatica inflamatorie, diatezică, nervoasă, congenitală fără a ajunge totuşi la o concluzie sigură asupra mecanismului de producere al bolii.

În 1930 Leriche şi Jung susţin o nouă teorie umorală. Aceşti cercetători publică două cazuri de retracţie a aponevrozei palmare cu hipocalcemie şi semne de insuficienţă paratiroidiană care au cedat în

---

* În colaborare cu Ep. Tomorug şi M. Hussar. Publicat în Bull. Soc. roum. éndocr., 1941, nr. 1—2.

[1]) *Studien und Betrachtung über die Patogenese der Dupuytrenische Fringerkontraktur,* Acta chirurgica Scandinavica (Stockholm), 1922.

mod considerabil în urma tratamentului cu extract paratiroidian „Byla", în injecții subcutanate, doza fiind de 0,04 g de extract pentru 24 de ore. În aceste cazuri calcemia era subnormală (într-un caz 7% și în celălalt 7,2 mg%).

Este cazul să adăugăm că administrarea de calciu *per os* nu a dat nici un rezultat, dar autorii nu precizează durata acestui tratament.

L a b b é și F a b r i k a n t, în 1933, au publicat două cazuri de boală Dupuytren în care atît calcemia cît și fosforemia erau normale.

Bolnavul nostru ca și un altul observat de unul din noi a avut de asemenea calcemia normală.

Iată în rezumat observația cazului nostru:

A. M., de 44 de ani, funcționar, se internează pentru jenă funcțională în mișcările active ale degetelor ambelor mîini, în special la stînga (retracție bilaterală a aponevrozei palmare).

Nimic important în antecedentele ereditare și familiale. În timpul copilăriei a suferit de rujeolă, scarlatină și de o afecțiune pulmonară. Suferă de reumatism de doi ani.

A fost operat pentru o hernie in urmă cu trei ani. Nu a suferit de boli venerice. Pare a fi abuzat de alcool (vin).

Istoric. De opt luni bolnavul a remarcat fără cauză aparentă retracția aponevrozei palmare la nivelul mîinii stîngi, cinci luni mai tîrziu aceleași tulburări au apărut și la mîna dreaptă.

Nu a urmat nici un tratament. Reacția Wassermann repetată de mai multe ori a fost negativă.

În cursul lunii aprilie 1940 a fost internat într-un serviciu de neurologie unde a urmat un tratament cu doze mici de insulină fără să observe vre-o ameliorare. De o lună și jumătate bolnavul se plînge de furnicături, de amorțeli în mîini și membrele inferioare. A observat de asemenea exagerarea transpirației și a cianozei membrelor superioare.

Furnicăturile și amorțelile sînt accentuate de frig bolnavul neputînd uneori mișca degetele.

Toate aceste simptome s-au accentuat în ultimul timp.

Starea prezentă. Bolnavul are constituție astenică, înălțimea 1,72 m, greutatea 60 kg. Tegumentele albe gălbui în afara extremităților care sînt de un brun închis și cianozate. Transpirația exagerată a mîinilor și picioarelor. Inserția frontală a părului de tip masculin.

Părul axilar și pubian de aspect normal. Țesutul adipos redus. Țesutul muscular destul de bine dezvoltat. Sistemul osteoarticular integru, circumferința craniană 56 cm, diametrul transvers 14,5 cm, diametrul antero-posterior 17 cm, arcul antero-posterior 31 cm. Părul cărunt și bogat (primele fire de păr alb au apărut la vîrsta de 18 ani). Fruntea este îngustă cu multe cute transversale. Arcadele sprîncenelor accentuate. Genele ca și sprîncenele bogate. Acestea din urmă sînt drepte și se unesc pe linia mediană. Ochii mici, ușoară exoftalmie.

Nasul, gura și urechile nu prezintă nimic particular.

Gît scurt și gros. Pilozitatea toracică bine dezvoltată, peri în jurul mameloanelor; mamele de tip masculin. Paniculul adipos al abdomenului bine dezvoltat. Fosele iliace sînt sensibile la palpare profundă. Cicatrice postoperatoare regulate, avînd o lungime de aproximativ 12 cm, în dreptul regiunilor inghinale.

Membrele superioare cu tegumentele albe-gălbui la nivelul braţelor şi antebraţelor. Pe miini tegumentele sînt roşii-brune, uşor violacee la nivelul degetelor şi în special spre pulpa acestora.

Miinile sînt calde, umede cu transpiraţie exagerată. Retracţia bilaterală a aponevrozei palmare mai accentuată la mina stîngă. Atitudinea permanentă de semiflexie a degetelor în special a mediusului. În partea superioară a palmei noduli, induraţi, fusiformi, corespunzînd fiecăruia din degete.

Membrele inferioare cu tegumentele brune uşor violacee la nivelul picioarelor. Nu există distrofii osoase.

Examenul endocrin. Tiroida nepalpabilă, nu are semne de hipo- sau hipertiroidie. Paratiroida absentă ; semnul lui Chvostek.

Acrocianoză mai ales la extremităţile superioare dar şi la picioare. Dentiţia normală. Furnicături şi înţepături la nivelul mîinilor şi membrelor inferioare. Calcemia = 9,6 mg%.

Timusul nu se percută. Testiculele normal dezvoltate. Caracterele sexuale secundare nu prezintă nimic particular.

Examenul neurologic. Reflexele oculo-pupilare sînt normale.

Nu are nistagmus, nu are tulburări de vedere. Uşoară asimetrie facială stîngă.

Membrele superioare. Reflexele osteotendinoase sînt normale. Sensibilitatea tactilă, termică şi dureroasă uşor diminuată la nivelul extremităţilor (probabil din cauza tulburărilor de vascularizaţie). Mişcările de extensie şi abducţie ale degetelor uşor limitate mai ales pentru mîna stîngă şi în special pentru mediusul acestei mîini. Forţa segmentară conservată.

Membrele inferioare. Mobilitatea activă şi pasivă nu prezintă nimic anormal. Reflexele osteotendinoase normale. Absenţa semnului Babinski. Se regăsesc tulburările de sensibilitate, trofice şi vasomotorii descrise mai sus.

Examenul visceral. Plămîn raluri subcrepitante la baza stîngă în „zona de alarmă". Radiografic voal neomogen la vîrful stîng în interiorul căruia se observă opacităţi rotunde mai intense. Vîrful drept marmorat. Contur neregulat al pleurei, apicale drepte. Numeroşi ganglioni hilari calcificaţi. Simfiza sinusului costodiafragmatic drept.

Şocul apexian în al V-lea spaţiu. La ascultaţie, nimic anormal orificial. Tensiunea arterială : în clinostatism = $11\frac{1}{2}$—8 cm Hg ; în ortostatism = $12\frac{1}{2}$—$8\frac{1}{2}$ cm Hg, după 5 minute tensiunea ortostatică = $10\frac{1}{2}$—$9\frac{1}{2}$ cm Hg ; 92 pulsaţii pe minut.

Nu se percută splina. Nimic de menţionat din partea aparatului digestiv.

Examene de laborator. Calcemia înainte de tratament = 9,6 mg% ; calciuria înainte de tratament = 0,198 g în 24 de ore (0,22‰).

Potasemia serică înainte de tratament = 25,6 mg%.

K/Ca înainte de tratament = 2,36. Colesterolemie înainte de tratament=1,77 g‰. Globule roşii înainte de tratament 3 200 000 ; globule albe înainte de tratament 7 750 din care : 72% neutrofile, 1% eosinofile, 23% limfocite, 4% monocite.

Examene radiologice. Şa turcească : triunghiulară cu apofizele clinoide alungite, hipertrofiate şi unite printr-o punte osoasă prezentînd deformaţii osteofitice. Bogată vascularizaţie diploică a craniului.

Grosimea calotei exagerată în porţiunea posterioară. Calcificări multiple în plexurile coroide

Radiografia mîinilor. Nu sînt leziuni osteoarticulare. Bolnavul a urmat un tratament cu extract hepatic și calciu timp de patru săptămîni. În afară de creșterea numărului de hematii nu s-a observat nici o ameliorare.

Noi i-am prescris atunci injecții de paratiron „Byla" (10 U. pe zi). După opt injecții am observat dispariția transpirațiilor, a cianozei și a atitudinii de semiflexie a degetelor mai ales la mîna dreaptă. Nodulii persistă totuși. Bolnavul prezintă o ameliorare funcțională aproape echivalentă cu vindecarea. Toate mișcările au redevenit posibile. Continuă tratamentul încă opt zile.

În cazul nostru retracția aponevrozei palmare era întovărășită de o cianoză, marcată mai ales la membrele superioare. Or, chiar această coincidență a fost aceea care ne-a atras atenția.

Într-adevăr, două observații anterioare pe care unul din noi le-a publicat respectiv cu R o s e n și W e r n e r, ne-au atras atenția asupra legăturilor dintre acrocianoză și insuficiența paratiroidiană.

L e r i c h e a susținut pe de altă parte, cum că retracția aponevrozei palmare poate recunoaște o etiologie hipoparatiroidiană. Existau deci la bolnavul nostru două motive pentru a ne gîndi la această tulburare.

Rezultatele bune ale tratamentului paratiroidian constituie un al 3-lea motiv, căci în baza celor două considerente amintite, noi am practicat în cazul nostru injecții de paratiron și rezultatele au fost foarte satisfăcătoare.

Este de remarcat, cu toate acestea, că bolnavul nostru nu a prezentat accese de tetanie cel puțin în accepțiunea obișnuită a cuvîntului de fenomene specifice a mușchilor striați.

Poate acrocianoza trebuie considerată ca un fenomen spastic la nivelul capilarelor venoase. Senzațiile de furnicături și înțepături pot fi la rîndul lor privite ca manifestări de tetanie senzitivă.

Din cauze independente de voința noastră examenul excitabilității electrice nu a fost practicat decît tardiv după tratamentul cu paratiron.

Rezultatul acestui examen a fost negativ dar rezervele ce trebuie făcute asupra acestuia sînt ușor de înțeles.

Vom releva de asemenea lipsa semnului Chvostek și insistăm asupra absenței hipocalcemiei.

În ciuda tuturor acestor argumente bolnavul avea simptome evidente care sugerau, un sindrom de tetanie.

Aceste simptome recunosc oare o etiologie paratiroidiană?

F r e u d e n b u r g a vorbit de o hiperexcitabilitate și chiar de o tetanie normocalcemică, și este de părere că în aceste cazuri nu este vorba de o insuficiență paratiroidiană.

Totuși o tulburare a metabolismului calciului reieșea în cazul nostru, din examenul radiografic care arată între altele calcificări multiple ale plexurilor coroide.

O altă chestiune importantă credem că trebuie ridicată cu acest prilej. Compoziția sîngelui se menține în mod general destul de constantă nevariind decît dacă echilibrul mineral al organismului este profund atins, ceea ce se întîmplă în cazurile de tetanie paratireoprivă. O ipoteză ar fi că orice diminuare a funcției paratiroidiene determină, indiferent de grad și chiar de la început, o scădere evidentă a calcemiei

astfel încît în absența acestui fenomen am putea exclude hipoparatiroidia. Altă ipoteză ar fi însă că hipocalcemia nu este decît consecința altor tulburări ale metabolismului calciului ce se petrec în intimitatea țesuturilor și sînt capabile de a determina simptome chiar în absența modificărilor nete ale calcemiei. Această problemă merită, după părerea noastră, să fie formulată și studiată de acum înainte.

Remarcăm de asemenea că potasemia a fost crescută la bolnavul nostru, care a dus la o creștere a raportului K/Ca, ceea ce echivalează cu o scădere relativă a calcemiei.

Șaua turcească modificată ridică în plus problema unei relații posibile între o alterație a funcției hipofizare și tulburarea trofică de care ne ocupăm.

O alterație primitivă hipofizară a putut influența, prin intermediul hormonului paratireotrop, funcția paratiroidelor sau dimpotrivă o tulburare primitivă a paratiroidelor inițial hiperfuncțională a provocat calcificările plexurilor coroide și a șelei turcești ducînd la o lezare a hipofizei.

Noi trebuie să ne întrebăm în ce mod s-a produs scleroza retractilă a aponevrozei palmare, leziune care nu interesează pielea ca și țesutul conjunctiv lax profund dar care determină cu toate acestea adevărați noduli fibroși (formațiile fusiforme dure răspîndite pe ici pe colo deasupra aponevrozei).

Aceasta nu se poate explica decît printr-o tulburare specială a metabolismului local. Pare probabil că este vorba de o repartiție inegală a calciului (în legătură poate cu insuficiența paratiroidiană), în diferitele țesuturi, determinînd prin acumulare în apronevroza palmară, formarea de noduli.

Sigur este faptul că retracția a cedat repede la terapia cu paratiron, după ce în prealabil toate tratamentele întrebuințate nu au dat nici un rezultat. În cazul nostru nu poate fi vorba de o cauză profesională sau ereditară (nu cunoaște nici un caz asemănător în familie), și nu putem să credem că leziunea pulmonară a putut interveni în patogenia acestei afecțiuni (cu excepția eventualității unei localizări paratiroidiene a tuberculozei care de altfel a fost observată în unele cazuri de tetanie).

Cazul nostru confirmă existența unei tulburări umorale pe care tratamentul paratiroidian a jugulat-o în mare măsură.

Localizarea predominantă a procesului patologic în regiunea mijlocie și internă a aponevrozei precum și relativa sa simetrie arată, cu toate acestea existența unei predispoziții locale în legătură poate cu condițiile speciale de inervație.

КОНТРАКТУРА ЛАДОННОГО АПОНЕВРОЗА, АКРОЦИАНОЗ И ЯВЛЕНИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Авторы излагают наблюдение больного с двусторонней контрактурой ладонного апоневроза, более выраженной с левой стороны, у которого был также отмечен акроцианоз.

Вышеупомянутое расстройство находится, в некоторых случаях, в связи с недостаточностью околощитовидных желез.

С другой стороны, Лериш сообщил о наблюдавшихся им двух случаях, в которых контрактура ладонного апоневроза была, по-видимому, в связи с недостаточностью околощитовидных желез и применение активного экстракта этих желез имело благоприятное влияние.

Такое же лечение вызвало очень значительное улучшение в случае, являющемся предметом настоящего сообщения.

Следует отметить, что кальциемия в этом случае не была явно понижена, у больного не отмечалось симптомов Хвостека, Вейса и др. Ставится вопрос, является ли снижение содержания кальция в крови характерным и начальным симптомом любой недостаточности околощитовидных желез, независимо от степени недостаточности. Может быть, этому симптому предшествуют другие симптомы в связи с нарушениями тканевого обмена кальция, которые лишь позже отражаются на кальциемии.

В описанном случае рентгенограмма выявила присутствие множественных обызвествлений сосудистых сплетений, что, все же, указывает на существование нарушения обмена кальция. Отмечено также существование костного моста между наклоненными отростками и остеофитными образованиями.

В данном случае речь идет о гипофизарном расстройстве, оказавшем свое действие через посредство паратиреотропного гормона.

Отмечается также существование гиперкалиемии, что приводит к повышениому отношению K/Ca, эквивалентному относительной гипокальциемии. Что касается контрактуры ладонного апоневроза, то она может быть в связи с увеличенным отложением кальция на этом уровне.

RÉTRACTION DE L'APONÉVROSE PALMAIRE, ACROCYANOSE ET PHÉNOMÈNES D'HYPOPARATHYROÏDIE

RÉSUMÉ

L'auteur expose l'observation d'un malade présentant une rétraction bilatérale de l'aponévrose palmaire, notamment du côté gauche, ainsi qu'une acrocyanose.

Ces troubles sont en relation — du moins dans quelques cas — avec l'insuffisance parathyroïdienne.

D'autre part, Leriche a présenté l'observation de deux cas dans lesquels la rétraction de l'aponévrose palmaire semblait également se rattacher à l'insuffisance parathyroïdienne et a été favorablement influencée par un extrait parathyroïdien actif.

Le même traitement a été suivi d'une amélioration très marquée dans le cas qui constitue l'objet de cette communication.

Toutefois, la calcémie n'était pas diminuée d'une manière évidente et le malade ne présentait pas les signes de Chwostek, Weiss, etc. Les auteurs posent le problème si la baisse de la calcémie est un symptôme caractéristique et initial de toute insuffisance parathyroïdienne, quel que soit son degré. Il est possible que ce symptôme soit quelque fois précédé d'autres symptômes se rattachant aux troubles du métabolisme tissulaire du calcium et qui n'ont que plus tard une répercussion sur la calcémie.

Dans le cas décrit, la radiographie a mis en évidence de multiples calcifications des plexus choroïdes, ce qui indique pourtant un trouble du métabolisme du calcium. On observe également qu'un pont osseux réunit les apophyses clinoïdes à des formations ostéophytiques.

Un trouble hypophysaire aurait pu intervenir, en ce cas, par l'intermédiaire de l'hormone parathyréotrope.

Les auteurs mentionnent aussi une hyperkaliémie, ce qui conduit à un rapport K/Ca accru, équivalent à une hypercalcémie relative. Quant à la rétraction de l'aponévrose palmaire, elle peut être en connexion avec une plus grande accumulation de calcium à ce niveau.

ACROCIANOZĂ, SCLERODERMIE ȘI INSUFICIENȚĂ PARATIROIDIANĂ *

Sclerodermia rămîne încă una din marile enigme ale patologiei. Fiecare caz ce se prezintă merită să fie cercetat.

În special problema patogenetică este încă foarte obscură.

Relațiile sclerodermiei cu alterații ale nucleilor bazali par între altele a fi puse în evidență prin coexistența acestui sindrom cu alte complexe simptomatice în care leziunile acestor nuclei sînt incontestabile.

Panegrossi, Palmieri etc. au observat spre exemplu, sclerodermia asociată cu sindromul Parkinson. Pe de altă parte în foarte numeroase cazuri de sclerodermie se întîlnesc alterații ale glandelor endocrine care nu par a reprezenta simple coincidențe și pentru care nu se poate susține că sînt totdeauna secundare procesului sclerotic.

Observația ce urmează pune din nou problema relațiilor dintre sclerodermie și insuficiența paratiroidiană și acea corticosuprarenală.

E. S., de 39 de ani (născută în Botoșani), domiciliată în Ploești, consultă pentru insomnie și prurit.

A. E. C. Mama în vîrstă de 60 de ani este o fire „extrem de nervoasă"; de 5—6 ani suferă de stomac („aciditate stomacală"). Tatăl, în vîrstă de 70 de ani, este sănătos. Bolnava nu știe ca cineva din familie să fi suferit de ceva asemănător cu boala sa. Sînt 7 copii la părinți: 4 surori și 3 frați, sănătoși cu toții. Bolnava este a 4-a dintre ei.

A. P. A suferit de pojar în copilărie; de altă boală nu știe să fi suferit. Menstruația i-a venit între 12 și 13 ani; ținea 3 zile, nedureroasă și puțin abundentă. Măritată la 25 de ani, n-a avut nici o sarcină. După ce s-a măritat menstruația dura cîte 4 zile, pierderea de sînge fiind mai abundentă ca înainte. La 33 de ani a avut o metrită care s-a vindecat prin tratament. Timp de cîteva luni a suferit de hiperaciditate gastrică pentru care a fost supusă la un regim alimentar.

Istoric. La 34 de ani pe cînd locuia la Brașov, a stat într-o locuință umedă, a suferit de frig, suportînd greu clima acestui oraș. Bolnava spune că îi înghețau atît de tare mîinile încît plîngea pe stradă de durere. A început să sufere de dureri arti-

---

* Publicat în Acta endocrinologica, 1943, vol. 10, nr. 4.

culare. sensibilitatea la frig a crescut, mai ales la mîini. Acestea la frig devin violete și reci; la căldură devin albe ca ceara simțind înțepături extrem de dureroase. În urma unui tratament prin injecții, recomandat de un medic, bolnava a căpătat un prurit care a ținut timp de 3 săptămîni (medicul i-a spus că pruritul este datorit injecțiilor); a urmat un regim alimentar numai de fructe, după care pruritul a dispărut. Cu 4 ani în urmă a fost la Cluj într-un sanatoriu unde i s-au făcut injecții cu testoviron. După ieșirea din sanatoriu s-a simțit mai rău. A început să aibă hemoragii abundente timp de 2 luni. A urmat un tratament cu proluton și luteocrescină (3 și 5 injecții) apoi a făcut 16 injecții cu anertan. După 5—7 zile a avut o menstruație normală care a durat 6 zile.

De un an a observat că pielea de pe față se îngroașe și apar noduli sub piele. A început să aibă din nou prurit cutanat pe față, piept și partea superioară a spatelui. În aprilie 1942 s-a mutat la Ploești.

Examenul fizic. Talia 1,54 m, greutatea 55 kg. Diametrul antero-posterior al capului 18 cm; diametrul biparietal 14 cm; indice cranian 77,77 (subdolicocefal); circumferința craniană 54,5 cm. Frunte plană vertical, convexă transversal; înălțimea pe linia mediană 6,5 cm; formă dreptunghiulară. Arcadele sprîncenoase puțin proeminente; sprîncenele par uniform de bogate pe toată lungimea. Distanța dintre ochi 2,5 cm, irisul căprui închis, clipirea rară. Nasul înfundat la rădăcină, mai mult lung, drept, cu marginea anterioară terminată printr-o fațetă patrulateră. Filtrul nasului în formă de jghiab, cu marginile proeminente. Peri pe buza superioară. În jurul buzelor pielea este mai albă ca restul feței și îngroșată. Gura de mărime mijlocie, cu tuberculul median șters. Dentiția este alterată (carii multiple). Incisivii superiori prezintă pete mai albe ca restul dinților, parcă ar fi picături de lumînare. Urechea 6 cm lungime cu lobulul aderent. Lungimea gîtului 7 cm; circumferința 35 cm; tiroida nepalpabilă. Diametrul biacromal 35 cm; diametrul antero-posterior la nivelul coastei a 4-a, 19 cm; circumferința toracică la același nivel 86 cm, la bază 81 cm; lungimea sternului 18 cm. Mamelele de mărime mijlocie. Reliefurile osoase nu sînt vizibile. Țesutul adipos destul de bine dezvoltat. Coloana vertebrală dreaptă. Lungimea brațului 32 cm, aceea a antebrațului 24 cm; circumferința brațului la mijloc 24 cm, la bază 23,5 cm; circumferința antebrațului 24 cm. Diametrul bicretal 36 cm. Lungimea coapsei 38,5 cm, a gambei 31 cm; circumferința coapsei la mijloc 51,5 cm, la rădăcină 40 cm; circumferința gambei la mijloc 32 cm, la rădăcină 19 cm; lungimea piciorului 23 cm, circumferința piciorului 21,5 cm.

Părul capului este castaniu, moale, mijlociu dezvoltat, nu prea rar. Părul axilar și pubian bine dezvoltat; inserția acestuia de tip feminin. Pe membrele superioare lipsește. Pe gambe peri puțin abundenți.

Pielea în general are o culoare galbenă, cu regiuni mai închise pe piept, regiunea dorsală superioară și abdomen (mai ales în regiunea subombilicală). Pe frunte, porțiunea inferioară a obrajilor, în jurul buzelor și regiunea subombilicală pielea este îngroșată și aderentă de țesutul din profunzime. Strii cutanate atrofice pe fața superointernă a brațelor și în regiunea subombilicală, în special la dreapta. Pielea de asemenea este îngroșată pe dosul mîinii și pe fața palmară. Degetele umflate cu pielea groasă aderentă, sînt reci și cianozate. În special policele și arătătorul mîinii drepte sînt mai atinse, pielea pe fața palmară fiind dură, scorțoasă. La membrele inferioare pielea este mai elastică afară de aceea din regiunea antero-internă a gambelor unde pare că aderă de tibie. Picioarele sînt de culoare galbenă, reci.

Sensibilitatea termică pare întîrziată la membre, mai ales la degetele de la mîini, atît pentru senzația de frig cît și pentru aceea de cald. De asemenea sensibilitatea dureroasă este scăzută la degete, mai ales la policele și arătătorul mîinii drepte, unde bolnava nu percepe decît înțepăturile mai profunde.

Reflexul rotulian nu este modificat. Forța dinamometrică musculară 50 la dreapta, 45 la stînga. Bolnava nu poate fluiera decît cu greu și nici încreți fruntea. Somnul este superficial, cu visuri terifiante. Pofta de mîncare redusă, are senzația de balonare după masă. Suportă bine căldura și suferă mult de frig. Are un prurit cutanat, mai ales la față, abdomen și regiunea dorsală superioară ce se accentuează la frig.

Examenul biochimic al sîngelui arată: K = 0,200 g‰; Ca = 0,085 g‰; K/Ca = 2,35; glicemia = 1,15 g‰; cloruri 5,20 g‰; colesterolemia 1,40 g‰.

În rezumat, este vorba de o bolnavă în vîrstă de 39 de ani care pare a moșteni de la mama sa un temperament nervos. Pacienta a suferit de hiperaciditate gastrică și a avut o metrită. A locuit într-o localitate de munte, cu climatul relativ rece și într-o locuință umedă. Atunci a suferit foarte mult de frig. Simțea mîinile atît de înghețate și dureroase că plîngea pe stradă din această cauză. Tot atunci a avut dureri articulare.

Sensibilitatea la temperatură, în special la mîini, se manifestă prin cianoza extremităților la frig și la căldură prin paloare cu înțepături extrem de dureroase. În urma unor injecții (?) a căpătat un prurit. I s-a recomandat de un medic hormon masculin în injecții după care a avut metroragii etc.

De un an au început modificările cutanate caracteristice ale sclerodermiei care este așa de tipică încît ni se pare inutil să discutăm diagnosticul.

Un examen biochimic al sîngelui a arătat o scădere evidentă a calciului 0,085 g‰ și o creștere paralelă a potasemici serice 0,200 g‰. De asemenea a raportului K/Ca (2,35). Glicemia prezintă o tendință la creștere 1,15, iar colesterolemia la scădere 1,40, clorurile găsindu-se spre limita inferioară 5,20.

Rezultatele acestui examen deșteaptă ideea unei insuficiențe paratiroidiene în special prin scăderea calcemiei și creșterea potasemiei.

O tendință la o insuficientă utilizare a glucidelor (de unde tendința la hiperglicemie) a fost notată și la animale paratiroidectomizate.

În ceea ce privește colesterolemia ea a fost găsită ceva mai scăzută în cazul nostru, pe cîtă vreme experimental, în cercetările ce le-am făcut cu Elena Derevici sau cu I. Ornstein, am găsit-o crescută după extirparea paratiroidelor. Dar într-un caz tipic de tetanie umană colesterolemia era de asemenea scăzută.

Clorurile în cazul nostru sînt sub limita inferioară considerată ca normală.

Pentru o insuficiență paratiroidiană vorbește de asemenea faptul că suporta greu frigul în special la extremități, în raport desigur cu un spams al vaselor.

Cianoza extremităților se observă de asemenea în insuficiența paratiroidiană. Acest fenomen exista într-un caz pe care l-am relatat cu Werner. De asemenea, într-un caz de tetanie caracteristică, simptomul esențial de care se plîngea bolnava era cianoza nasului.

Sclerodermia este precedată sau debutează adesea prin tulburări vasomotoare ca edemul cutanat, cianoza etc. Sclerodermia este considerată ca un stadiu mai accentuat al acestor tulburări datorită spasmului vascular durabil sau des repetat.

S-au mai descris cazuri în care sclerodermia era asociată cu insuficiența paratiroidiană. Astfel Dupré și Guillain au observat sclerodermia coexistînd cu tetania și sindromul Basedow. De asemenea, asociația tetaniei cu sclerodermia a fost relatată și de Menjuowa, Curschmann și Moehling. Kraus a găsit leziuni de paratiroidă interstițială în aceeași dermatodistrofie.

În același sens pot fi menționate cazurile de sclerodermie cu cataractă (Rothmund, Werner, Vossius și Tscherkovschi, Pinard și Führer). Se cunoaște legătura dintre cataractă și hipocalcemie. Michon și Bohême, Lereboullet și Le Long au găsit de asemenea în sclerodermie hipocalcemie. Dar într-un caz pe care l-am observat cu Kreindler cataracta coexista cu o hipercalcemie.

Fără să se poată contesta coexistența sclerodermiei cu insuficiența paratiroidiană mulți autori tind astăzi să o pună în legătură cu hiperparatiroidia și hipercalcemia. În acest sens vorbesc cazurile relatate de Pautber și Zorn, Naegeli, Fernet și Bureau, Jung și Chinassi-Hakki, Parhon și Milcu.

S-au observat însă și cazuri cu calcemia normală.

În sensul unei legături patogenice între sclerodermie și hiperparatiroidie vorbesc și ameliorările obținute de Leriche și Jung, Mathieu, Pinard și Führer, după extirparea parțială a paratiroidelor sau după legarea arterei tiroidiene superioare (Gattelier și Durupt) care ar echivala cu o paratiroidectomie fiziologică.

În sfîrșit în același sens vorbesc cercetările experimentale ale lui Selye care a observat alterații sclerodermice la șobolanii injectați cu parathormonă.

Atît insuficiența cît și hiperfuncția paratiroidiană ar putea favoriza deci apariția sclerodermiei.

Și în alte împrejurări depărtarea de un optim funcțional determină tulburări asemănătoare.

Desigur că intervenția concomitentă a altor factori nu este exclusă ci chiar probabilă. De altfel nu orice insuficiență nici orice hiperfuncție paratiroidiană se însoțește de sclerodermie.

Poate că aceste tulburări endocrine nu fac decît să realizeze un teren favorabil pentru acțiunea unor factori (infecțioși ?) ce rămîn încă de cercetat.

Rolul alterațiilor metabolismului calciului în sclerodermie nu ni se pare însă a putea fi contestat și într-o lucrare, în colaborare cu Caraman, am atras atenția asupra acestui fapt.

Și alte modificări endocrine au fost de altfel invocate în patogenia sclerodermiei, printre acestea insuficiența glandelor suprarenale și notăm cu această ocazie asociația posibilă a celor două sindroame (Jung și Chinasii Nakki).

În cazul de sclerodermie pe care l-am publicat cu M. Isanos și Briese alterațiile cele mai însemnate au fost găsite în glandele suprarenale.

Din acest punct de vedere nu este fără interes să notăm că sindromul umoral din cazul nostru ar putea fi privit și ca un sindrom de insuficiență suprarenală.

Pentru acest sindrom se poate invoca scăderea clorurilor și a colesterolului ca și creșterea potasiului. Glicemia prezintă mai degrabă o tendință de creștere.

Ni se pare că trebuie să ridicăm aici problema dacă în unele cazuri, pe anumite constituții, o insuficiență paratiroidiană nu determină și o insuficiență corticosuprarenală.

În acest sens ar pleda și cercetările experimentale ale lui Alquier, ca și acelea făcute de Marinescu și noi înșine, care au condus la concluzia că extirparea paratiroidelor determină o scădere a lipidelor corticosuprarenale.

Se poate obiecta că aceste experiențe au fost făcute pe câini ale căror plăgi operatoare se infectează ușor și că infecțiile conduc la același rezultat.

De asemenea trebuie să notăm că V. Babeș și V. Ionescu n-au constatat scăderea lipidelor corticosuprarenale după aceeași operație, la aceeași specie zoologică.

Dar acești autori au hrănit animalele lor cu lapte ceea ce poate fi considerat ca un tratament al insuficienței paratiroidiene.

Oricum ar fi, problema raporturilor insuficienței, ca și hiperfuncției paratiroidelor sau a celei suprarenale cu sclerodermia, merită să fie încă aprofundată.

Tot astfel relațiile acestei boli cu alte glande endocrine asupra cărora nu vom vorbi în această comunicare.

Pentru aceste probleme trimitem pe cei doritori la lucrările noastre anterioare. Recomandăm de asemenea documentatul articol asupra sclerodermiei din tratatul de neurologie al lui Bumke.

АКРОЦИАНОЗ, СКЛЕРОДЕРМИЯ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Описывается случай больной 39 лет, которая унаследовала, повидимому, от своей матери «нервный» темперамент. В анамнезе констатируется повышенная кислотность желудочного сока и метрит. Больная чрезмерно чувствительна к холоду. Отмечается цианоз конечностей. Со временем развилась типичная склеродермия.

Исследование крови показало гипокальцемию и гиперкалиемию, гипохолестеринемию с намечающейся гипергликемией.

Эти результаты ставят вопрос о существовании недостаточности околощитовидных желез.

Приводятся литературные данные, согласно которым гипо- и гиперфункция околощитовидных желез способствует развитию склеродермии. Ставится также вопрос о существовании в данном случае недостаточности надпочечников, которая могла бы объяснить частично гуморальный синдром.

Рассматриваются связи гипер- и гипофункции околощитовидных желез с недостаточностью надпочечнников и склеродермией.

ACROCYANOSE, SCLERODERMIE ET INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

RÉSUMÉ

Dans ce chapitre, on présente le cas d'une malade, âgée de 39 ans, qui semble avoir hérité de sa mère un tempérament «nerveux». Elle avait souffert d'hyperacidité gastrique et de métrite. Elle avait une sensibilité exagérée au froid et présentait une cyanose des extrémités. Avec le temps, une sclérodermie typique s'est installée.

L'examen du sang a mis en évidence: une hypocalcémie et une hyperkaliémie, une hypocholestérolémie et une tendance à l'hyperglycémie.

Ces résultats suggèrent l'hypothèse d'une insuffisance parathyroïdienne.

L'auteur cite des données de la littérature selon lesquelles l'hypo- aussi bien que l'hyperfonction parathyroïdiennes favoriseraient l'évolution de la sclérodermie. On pose également le problème de l'existence, dans ce cas, d'une insuffisance surrénale qui, elle aussi pourrait en bonne mesure expliquer le syndrome humoral.

Il discute les relations de l'hyper- hypofonction parathyroïdienne avec l'insuffisance surrénale et la sclérodermie.

BIBLIOGRAFIE

1. C. I. Parhon et Z. Caraman, *Association de la sclérodermie au syndrome de Basedow,* Archivio generale di Neurologia, Psichiatria e Psicoanalisi, 1927, t. VIII, fasc 2.
2. C. I. Parhon et M. Goldstein, *Traité d'Endocrinologie,* t. I., fasc. 2, Iaşi, 1930, p. 911.
3. C. I. Parhon et Şt.-M. Milcu, *Sclérodermie unilatérale et hypercalcémie.* Bullettins et mémoires de la section d'endocrinologie, 1938, nr. 1.
4. C. I. Parhon, D. Marinescu-Băloiu et Ep. Tomorug, *Étude anatomopathologique d'un cas de sclérodermie généralisée,* Bulletins et mémoires, de la Société roumaine d'endocrinologie, 1939, an. V., p. 368.

Prima pagină a volumului „Les secrétions internes“ apărut în 1909 la Paris

IV. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA TIMUSULUI

OBSERVAȚII GENERALE ASUPRA TIMUSULUI DIN PUNCT DE VEDERE ENDOCRINOLOGIC *

Timusul este un organ a cărui semnificație fiziologică și al cărui rol în patologie mai comportă încă multe necunoscute.

De aceea congresul din anul 1936 a fost de părere să pună studiul timusului pe ordinea de zi a Congresului Secției de endocrinologie din acest an, și mi-a făcut cinstea de a mă însărcina cu acest raport.

Voi trece pe scurt în revistă, cunoștințele noastre actuale asupra acestui organ, în ceea ce privește importanța lui endocrinologică în stare normală și patologică, din punct de vedere morfologic, chimic și psihologic.

Dar înainte de a trece la expunerea subiectului, trebuie să spun, că în afară de articolele originale pe care le-am putut consulta, izvoarele mele principale de documentare au fost următoarele: numeroase fapte și numeroși autori citați în raportul meu, sînt menționați după aceste lucrări:

Asher, *Physiologie der inneren Sekretion* 1936.

Hammar, *Die normal-physiologie thymusforschung im letzten vierteljahrhundert,* Leipzig, 1936.

Lenhart, *Die Thymusfunction. Ergebn, der inn. Med.* etc., Berlin, 1936.

Loewenthal, *Thymus. in Handb. der inn. Sekr.* (Herausg. M. Hirsch) vol. I, Leipzig, 1932.

Lucien, Parisot et Richard, *Traité d'endocrinologie. Les parathyroïdes. Le thymus,* Paris, 1927.

H. Matti, *Physiol. u. Pathol., der Thymusdrüse. Ergebn. der inn. Med.,* vol. X., 1913.

M. Pende, *Endocrinologia. Fiziopatologia del timo,* vol. I, p. 680 și *El-stati timice,* vol. II. p. 383, Milano.

Thomas, *Physiologie des Thymus,* în Handb. der inn. Sekr., vol. II., 1922, p. 423.

Menționăm de asemenea că în Romînia, T. și M. Cahane au publicat recent: *Privire generală asupra funcțiunii endocrine a timusului,* Mișcarea med. rom., 1936, nr. 9—10.

---

* Raport prezentat la Congresul al XVII-lea al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie, endocrinologie și medicină legală, Iași, oct. 1937.

Publicat în Bull. mém. Sect. endocr., 1937, nr. 7, p. 181.

CITEVA NOŢIUNI DE MORFOLOGIE

Timusul derivă din peretele celei de-a 3-a, şi în mai mică măsură, cel puţin la unele specii, din peretele celei de-a 4-a şi chiar a 5-a pungi branhiale, şi din acest punct de vedere îl putem apropia de paratiroide, cu care are o origine comună.

Originea primitiv epitelială a timusului este indiscutabilă. La origine el prezenta un organ pereche format din proliferarea regiunii ventrale a peretelui pungilor branhiale citate mai sus, care se evaginează formînd tuburi al căror perete continuă să înmugurească. Dar timusul complet dezvoltat, aşa cum îl întîlnim la copil sau la animalele tinere, prezintă o structură mai complexă. Este format din două zone, dintre care una mai externă şi mai densă, zona corticală, înconjură altă zonă centrală sau medulară, care este mai deschisă la culoare. Această structură se întîlneşte în toţi lobulii timici.

Zona medulară a diferiţilor lobuli se continuă cu cea a lobulilor vecini. Glanda prezintă o fină tramă conjunctivă care este în continuitate cu capsula organului şi cu vasele; altă tramă de celule epiteliale ramificate formează în organ o reţea ale cărei ochiuri conţin celule mici, reduse aproape numai la nucleu, foarte dense în zona corticală, dar mai rare în cea medulară. Aceasta din urmă conţine în plus celule mononucleare cu nucleul mai deschis decît precedentele, şi cu protoplasmă mai abundentă, rare eozinofile şi mastocite, şi mai ales formaţii speciale pluricelulare dintre care unele amintesc destul de bine bulbul cepii sau corpii cornoşi al anumitor tumori epiteliale, şi care sînt denumiţi corspusculii Hassall.

S-a discutat mult despre natura diferitelor forme celulare. Aproape toţi autorii admit natura epitelială al reticulumului timic, şi susţin că corpusculii Hassall derivă din juxtapunerea celulelor epiteliale, cu toate că unii dintre autori au admis de asemenea participarea, puţin verosimilă, a vaselor.

Mai mult discutată a fost, şi mai este încă, originea micilor celule timice pe care Dustin le numeşte timocite. Pentru acest autor şi alţii ca: Asher, Schridde, Barbano, Fedolfi, Livia Pirochi, Fritsche, Deausley, aceste timocite provin din epiteliul primitiv al peretelui pungilor branhiale, şi reprezintă celule proprii timusului. Pende este de aceeaşi părere. Dimpotrivă, după Hammar, aceste celule n-au nimic specific fiind vorba de fapt de limfocite care au invadat germenul primitiv al organului în transformare. Acest organ ar fi în acest caz, în acelaşi timp limfoid şi epitelial.

Partizanii naturii limfocitare, îşi bazează părerea pe următoarele fapte: se poate urmări în epoca de dezvoltare şi de regenerare a timusului invazia limfocitelor în interiorul organului. Acest fenomen a fost studiat şi s-au obţinut rezultate pozitive la diferite clase şi specii variate de animale, de către Hammar, Mietens, Dantschakoff, Maximov, Molliers, Hartman, Badertscher, Terni, Winiwarter, Castellaneta, Hill etc.

Cercetările lui Barbano, Fedolfi, Livia Pirochi, Fritsche şi Deausley nu au dus la aceleaşi rezultate.

Comportamentul identic sau foarte asemănător al timocitelor şi limfocitelor faţă de serurile citotoxice, regresarea paralelă a organelor limfoide în timpul inaniţiei, potenţialităţile lor asemănătoare au fost de asemenea invocate de autorii care consideră micile celule timice de natură limfocitară.

Dustin a atras atenţia că reacţiile la substanţele care determină cariochineze, diferă în celulele timice şi celulele ganglionilor limfatici.

S-a constatat de asemenea că nucleina din timus este mai abundentă decît în ganglioni. Dar, Hammar a atras atenţia că trebuie ţinut seama şi de celelalte constituente (ţesut conjunctiv, vase, nervi etc.) ale acestor organe.

După impresia noastră, argumentele partizanilor teoriei limfocitare sînt destul de puternice pentru a fi convingătoare. Imigrarea limfocitelor în interiorul organului în timpul dezvoltării şi a regenerării lui ar fi suficiente din acest punct de vedere. Dar trebuie să adăugăm că noi n-avem cercetări personale, ceea ce ne impune rezerve, înainte de a trage concluzii.

Printre problemele importante, indicate de Hammar în aceste studii morfologice asupra timusului, trebuie să reţinem şi pe aceea a diferenţierii acestui organ şi mai ales a formării medularei lui. El înclină să atribuie un rol limfocitelor, în constituirea acestei zone, dar invocă şi intervenţia posibilă a inervaţiei parasimpatice. Remarcă, în acest sens, că nervul vag îşi trimite ramificaţiile în porţiunea centrală a lobulilor timici înaintea formării medularei ; de asemenea citează interesantele cercetări ale lui Pighini privind modificările structurii acestui organ după vagotomie.

Hammar studiază factorii excitatori şi depresivi pentru corpusculii Hassall şi pentru micile celule timice. Ajung întîi la concluzia că factorii care reglează cantitatea de parenchim şi aceea care determină numărul corpusculilor Hassall nu sînt identici.

Printre factorii care stimulează creşterea numărului corpusculilor Hassall, el reţine acţiunea glandei tiroide, în boala Basedow, constatîndu-se creşterea numerică a acestor formaţiuni. Toxinele microbiene exercită de asemenea o acţiune excitantă asupra acestor corpusculi. Aceste fapte îl fac pe Hammar să se gîndească la importanţa funcţională, în apărarea organismului, pe care trebuie s-o aibă aceşti corpusculi, fără însă să decidă dacă este vorba de un fenomen de fixare a substanţelor toxice, sau despre o elaborare de hormoni.

Tiroida exercită şi ea, după Hammar, o acţiune limfocito-excitatorie, în timp ce suprarenalele şi hormonii secretaţi de glandele genitale inhibă limfopoieza. Astfel se explică regresiunea relativă a timusului la vîrsta pubertăţii cînd aceşti hormoni intră în acţiune.

Structura timusului variază cu vîrsta. Corpusculii Hassall sînt aproape inexistenţi în viaţa embrionară, şi nu apar decît mai tîrziu. În plus, diferiţi factori exogeni ca infecţiile şi intoxicaţiile au o acţiune importantă asupra acestui organ. Se observă în special o scădere marcată a limfocitelor corticale, imigrarea lor în medulară sau pătrunderea lor în vase. În felul acesta diferenţa între cele două zone dispare. Se produce

o omogenizare sau inversiune a structurii organului. Această regresiune poartă numele de involuție accidentală. Iradierea organului, inaniția, sarcina, lactația duc la același rezultat. Parhon și colaboratori a observat acest fenomen în perioada de clocire la păsări. Dar o transformare analogă se produce de asemenea la pubertate.

Ne este imposibil să insistăm aici asupra tuturor alterațiilor timusului întîlnite în diferite stări patologice.

Trebuie totuși să semnalăm persistența, hipertrofia sau tumorile timusului, găsite la aproape jumătate din cazurile de miastenie și trebuie să mai spunem că în ceea ce privește hiperplazia observată în „starea timicolimfatică", cercetările autorilor moderni, și în primul rînd cele ale lui Hammar, impun cele mai serioase rezerve, de cînd știm că volumul și greutatea timusului normal sînt în general mult mai mari decît am crezut pînă acum, autorii vechi neținînd îndeajuns cont de importanța fenomenului indicat sub numele de involuție accidentală a timusului.



Studiul chimic al timusului este de asemenea interesant din punctul de vedere care ne interesează. Bang dă următoarele cifre (%) pentru compoziția chimică a timusului.

Apă	80,41
Substanțe solide	19,59
Albumină totală	11,29
Nucleoproteide	1,08
Nucleohistone	3,15
Substanțe alcoolice	2,48
Cenușă	1,59

Timusul uscat conține, după Lilienfeld, 1,76% albumine, 68,78% leuconucleine, 8,67% histone, 7,57% lecitine, 4,02% grăsime; 4,40‰ colesterol și 8,8% glicogen.

Bang (1904) insistă asupra diferențelor chimice existente între timus și ganglionii limfatici.

	Timus	Gang. limfatici
Albumină	11,29	13,79
Nucleohistone	3,15	0,69
Cenușă	1,59	1,05

Delezenne spune că timusul este printre organele foarte bogate în zinc, acesta fiind strîns legat de fermenții nucleolitici.

Crotti spune, bazîndu-se pe analizele lui Lilienfeld, că timusul conține mult fosfor. El se găsește sub forma nucleoproteidelor și a nucleohistonelor, tot fosforul găsindu-se în compuși nucleici. Conținutul în fosfor al nucleoproteidelor este de 0,43%, iar acele al nucleohistonelor este de 3,25%. Scherer găsește în timus baze purinice xantine și hipo-

xantine. Mici cantități de acid lactic, formic sau de săruri amoniacale au fost de asemenea găsite în acest organ. S-a întîlnit în plus o enzimă capabilă să dedubleze acidul nucleinic. Este vorba de nucleaza lui Schittenhelm.

În afară de aceste prime cercetări asupra chimiei timusului, trebuie să le semnalăm pe acelea mai recente privind anumite extrase sau substanțe active preparate cu acest organ. Astfel, Hanson a preparat un extract timic care activează puternic creșterea. El a întrebuințat hidroliza organului prin HCl în soluție de 0,5% la cald. De acest extract s-au servit Lawrence și colaboratori în cercetările lor asupra acțiunii tratamentului timic la mai multe generații succesive de șoareci.

Să dăm de asemenea (după Asher) felul în care a preparat Nitschke substanțele cu care și-a făcut cercetările asupra metabolismului calciului și fosforului și metoda de care s-a servit însuși Asher pentru prepararea „timocrescinei“ sale.

Nitschke a preparat (1929) un extract de timus în felul următor: timusul de vițel este tocat cu mașina și pus într-o cantitate egală de soluție de acid acetic 10%. După ce se agită amestecul, se fierbe la baie marie pînă la 70 grade, apoi se răcește. Lichidul acid este adus la un pH 8—9 (deci alcalin) adăugîndu-i cu precauție, o soluție de hidrat de Na 40—50%, evitînd o ridicare mare a temperaturii. După o nouă răcire se adaugă o cantitate egală de alcool de 96 grade și se amestecă. După cîteva ore se filtrează acest amestec și soluția se reduce prin fierbere la 1/5 din volumul ei inițial, ceea ce determină o puternică tulburare a soluției. Se răcește din nou.

În afară de substanțele active, acest extract conține NaCl și acetat de sodiu, albumine și alte impurități. Din acest extract se pot separa două substanțe, una hidrosolubilă și care rezistă la fierbere și la acțiunea acizilor și a alcoolilor. Nu dializează prin membrane de colodiu, dar această operație o face inactivă. A doua substanță se separă din extract prin agitarea acestuia cu eter, ceea ce pledează pentru natura ei lipoidică. Este solubilă în eter și acetonă. Nu este solubilă în apă pură, dar este la fel de rezistentă la acțiunea alcoolilor, a acizilor și la fierbere.

Asher a arătat că atunci cînd trebuie să pregătim extracte timice pe care va trebui să le examinăm din punct de vedere al acțiunii lor asupra creșterii, va trebui să eliminăm de la început substanțele albuminoide și grăsimile cu vitaminele liposolubile, și de asemenea corpii inhibitori care ar putea să se găsească în substanța timică. Va trebui de asemenea să avem grijă să nu întrebuințăm mijloace care ar putea distruge substanța activă.

Metoda următoare i-a dat pînă acuma cele mai bune rezultate.

Timusul de vițel tînăr, recoltat la abator, este pus imediat la ghiață, și este adus în laborator unde este despărțit cît mai repede posibil de țesuturile străine. Într-o cameră rece organul este trecut prin mașina de tocat pentru a-l împărți în fragmente mici. Aceste fragmente sînt scufundate în 3 volume de acetonă anhidră și extrase timp de 6—12 ore într-un aparat agitator; se filtrează printr-o pînză și se usucă la o temperatură joasă. Reziduul obținut, sub formă de pulbere poate fi păstrat mult timp

într-un ghețar. Acetona mai îndepărtează o substanță inhibitorie care se găsește în timus după Gudernatsh (1930). Pulberii uscate la rîndul ei, i se adaugă eter lăsîndu-se astfel timp de circa 48 de ore Reziduu liber de lipoide și vitamine solubile în eter este uscat la cald, pînă la evaporarea completă a eterului. Reziduu uscat este amestecat într-un mojar cu o cantitate de apă distilată de 6—8 ori mai mare și lăsat la rece timp de circa 4 zile consecutive. Se filtrează din nou și extractul apos este acidificat cu acid acetic și apoi încălzit pînă la fierbere pentru a determina precipitarea celei mai mari părți a albuminelor. După filtrarea și spălarea precipitatului, lichidul este din nou filtrat la mare presiune prin bujii filtrante.

Dacă vrem să concentrăm soluția, Asher recomandă aparatul lui Jantzen și Schmalfuss, care permite o evaporare la temperaturi joase.

Soluției apoase concentrate i se adaugă mai multe volume de alcool 95%, ceea ce determină un precipitat. Acesta este extras cu alcool 70%, ceea ce determină trecerea în soluție a unei părți a precipitatului care conține tot ce este activ.

Pulberea obținută prin evaporarea rapidă la temperatură și presiune joasă este încă hidroscopică și trebuie să fie păstrată la adăpost de hidratare. Cînd vrem să lucrăm cu ea trebuie s-o redizolvăm în cantitatea de apă potrivită; soluției limpezi îi adăugăm sulfat de amoniu fără să depășim concentrația care mai permite încă dizolvarea completă a acestei sări. Este recomandabil să ne apropiem de saturație, fără însă s-o atingem. Se observă formarea unui precipitat care înoată de la început la suprafața lichidului. Pentru a accelera separarea, întrebuințăm centrifugarea. Scoatem precipitatul cu o spatulă de sticlă. Îl spălăm cu sulfat de amoniu și extragem reziduu cu alcool 70%.

Timocrescina se dizolvă complet dar mai reține încă o cantitate mică de sulfat de amoniu.

Soluția alcoolică se evaporă în vid, ceea ce rămîne este o pulbere încă puțin hidroscopică care reprezintă timocrescina. Poate fi păstrată la ghețar în flacoane bine închise. Un miligram din acest preparat este activ în injecții subcutanate sau intramusculare. Nu conține lipoide și nici vitamine liposolubile. Dă o puternică reacție a biuretului (culoare purpurie), ca și reacția pentru tirosină sau cea pentru histidină. Este deci vorba despre un polipeptid.

SINDROAMELE TIMICE EXPERIMENTALE ȘI CLINICE

Dacă pentru majoritatea glandelor endocrine studiile clinice au precedat și au deschis calea cercetărilor experimentale, situația nu se prezintă astfel și cu timusul. Cunoștințele noastre asupra sindroamelor timice în clinica umană sînt extrem de reduse dacă nu chiar inexistente.

Dar, dispunem de o destul de bogată documentație experimentală. Din păcate nici aici rezultatele n-au fost întotdeauna concordante, lucru care s-ar putea datora extirpărilor incomplete, speciei, vîrstei, condițiilor de existență ale animalelor asupra cărora s-au făcut experiențele.

Pentru a ține seamă de o ordine în acest mare număr de experiențe, și pentru a avea rezultate mai comparabile, vom urma aici exemplul lui Lucien, Parisot și Richard, relatînd pentru efectele timectomiei, cu studiul căreia începem, ceea ce s-a obținut la diferitele clase și specii de animale, iar apoi vom arunca o privire de ansamblu asupra problemei.

După ce vom trece astfel în revistă rezultatele obținute cu grefe sau cu administrarea de substanțe sau extracte timice, vom arăta starea actuală a cunoștințelor noastre asupra problemei sindroamelor timice la specia umană.

Timectomia la cîine a fost practicată de către Friedleben (1858), Tarulli și Lomonaco (1894—1898), Ventra și Angiolella (1899), Basch (1902—1906, 1908—1914), Sommer și Floerken (1908), Taudler și Ranzi (1909), Klose și Vogt (1907—1910), Norman și Hart (1910), Matti (1912), Cardenal (1917), Pighini (1922), Lindbergh (1925).

Aceste cercetări, cu unele variații de la un autor la celălalt, au arătat că această intervenție aduce o încetinire a creșterii, cu deformarea oaselor, al căror conținut în calciu scade; după Klose și Vogt raportul P/Ca nu se schimbă. Substanța corticală a oaselor lungi se subțiază. Unii autori, ca Tarulli și Lomonaco, Cardenal, au apropiat sau identificat (Matti) alterațiile osoase cu cele ale rahitismului. Astfel primii doi autori, italieni, au observat astfel de alterații la craniu și membre. Matti a observat oprirea creșterii oaselor craniene și deformarea membrelor. Animalele merg pe toată laba anterioară și posterioară (pe calcaneu). Se observă tumefacția epifizelor, proliferarea exagerată dar neregulată a liniei epifizare cu producere de țesut osteoid sărac în calciu. Soli a notat că oasele lungi și coastele sînt subțiri, că substanța spongioasă a diafizelor este rarefiată într-atîta că poate să dispară și măduva osoasă poate ajunge pînă la contactul cartilajului epifizar; că osificarea encondrală este puțin abundentă, țesutul osos compact, subțire, canalele Havers dilatate. Dar pentru el alterările găsite n-au nici o asemănare cu cele ale rahitismului.

Basch a notat, între alte fenomene, că după fracturile experimentale calusul format se calcifică cu întîrziere și deficit și că se formează pseudoartroze.

Adaug, că după Krazz (1914), care s-a ocupat îndeosebi de modificările mandibulei și a dinților, animalele timectomizate prezintă o întîrziere în evoluția mandibulei și a dentiției. Rauzi și Taudler au notat persistența dinților de lapte.

S-au mai semnalat la cîinii etimizați, modificări de nutriție generală. Pofta lor de mîncare ar fi exagerată. Mănîncă prea mult și după o stare de adipozitate urmează o alta de cașexie progresivă care duce la moarte într-o perioadă de timp care variază între 3 și 14 luni, de la operație. Această perioadă de cașexie a fost observată, de asemenea, de Matti și Pighini.

Se observă grave tulburări ale sistemului nervos: astenie, oboseală, flasciditatea mușchilor și chiar o stare de idioție. În aceste cazuri s-au

semnalat alterații celulare foarte importante. Matti a observat o reducere importantă a volumului fibrelor musculare. Basch a observat în unele cazuri hiperexcitabilitatea galvanică a nervilor și a centrilor motori corticali, midriaza adrenalinică, fenomene de tetanie; creșterea excitabilității galvanice a nervilor a fost observată și de către Klose și Vogt.

Nordmann și Hart au notat dilatarea și flasciditatea miocardului; Tarulli și Lomonaco, scăderea numărului de hematii și a hemoglobinei.

Același autor a observat slaba dezvoltare a glandelor sexuale, fenomen găsit și de Hugo Soli. Nordmann și Hart au notat la rîndul lor atrofia foliculilor ovarieni.

În ceea ce privește glandele endocrine, Basch a observat slaba dezvoltare a tiroidei, iar Matti, Klose și Vogt au descris un aspect de tip basedowian al acestui organ. Matti a descris și hipertrofia pancreasului (cu creșterea numărului insulelor Langerhans) și a medularei suprarenale, creșterea puțin importantă a hipofizei. Ficatul a fost de asemenea găsit mărit.

Park și Mc Clure (1919) nu au constatat astfel de modificări.

La pisică, timectomia a fost practicată de Ghica (1901), Mc Lenan (1908) care au observat după o fază de prostrație și, în ciuda exagerării poftei de mîncare, o încetinire a dezvoltării cu cașexie progresivă și moarte după cîteva săptămîni de la operație. Lucien, Parisot și Richard (1927) sînt de părere că dacă există cazuri în care nu apar tulburări, ele se datorează probabil intervențiilor incomplete și nu merită să fie reținute.

La iepure, timectomia a fost practicată de Ventra, Langerhans și Savetiew (1893), Angiolella (1899), Cozzolino (1903), Bracci (1905), Soli (1905—1910), Lucien și Parisot (1908—1910), Heiman (1913), Fiore (1914).

Cozzolino a observat alterări amintind pe cele ale rahitismului care duc în cele din urmă la cașexie și moarte. Dar Lucien și Parisot n-au văzut decît o încetinire, slabă și trecătoare, în dezvoltarea oaselor. Bracci a notat scăderea calciului în oasele, sîngele, creierul și mușchii animalelor etimizate.

Rezistența față de intoxicațiile difterice, streptococice n-a fost găsită modificată de Cozzolino în cercetările sale. Acest autor n-a găsit nici modificări hematice. Dar, Fiore a observat scăderea limfocitelor care se corectează cu extract timic.

Lucien și Parisot au constatat în plus că tubii seminiferi ai testiculilor sînt mai puțin dezvoltați, în timp ce glanda interstițială este mai dezvoltată decît la martori. Fiore a observat că această intervenție nu împiedică fecundația la femele, dar cu toate că puii nu prezintă tulburări aparente de dezvoltare, au un timus mic și vitalitatea lor este în general foarte redusă.

Carbone, Ghica (1901) au avut deseori rezultate negative operînd iepuri de 1000, 1500 și 2000 g. Totuși, Ghica a observat la unele dintre aceste animale o scădere progresivă a greutății și moartea lor; și Pearce și Van Allen au obținut rezultate negative.

La cobai, timectomia a fost practicată de Paton și Goodhall, Soli (1901—1911), C. I. Parhon cu Maria Parhon și mai recent cu B. Coban (1937).

S-a observat o diminuare a creșterii. Primii doi autori au notat în plus o ușoară slăbire a rezistenței față de infecțiile streptococice și stafilococice și de asemenea o scădere tranzitorie a leucocitelor. Acești autori n-au observat tulburări ale dezvoltării generale, dar glandele genitale erau mai dezvoltate la etimizații din ambele sexe.

Împreună cu Maria Parhon am găsit creșterea colesterolului sanguin.

Magnini (1913) și Asher au extirpat timusul la șobolani. S-a notat (Magnini, Klose) o cașexie progresivă, mortală și de asemenea alterații de tip rahitic ale oaselor lungi și scurte (Klose) și modificări ale tegumentelor (Magnini). Fenomenele cedează după administrarea unor cantități mici de extract timic. Magnini a mai observat că animalele operate reacționează mai puternic față de sarcomul experimental, reacție care scade sub influența emulsiei timice.

Asher a observat tulburări de creștere, dacă animalele sînt supuse unui tratament sărac în vitamina A.

Vom mai vorbi aici despre recentele și interesantele cercetări ale lui Einhorn și Rowntree (1936) privind efectele timectomiei practicate la mai multe generații succesive de șoareci. Au observat o întîrziere progresivă în creștere și fenomene de diferențiere ale animalelor opozabile celor obținute de Rowntree și colaboratori cu extract timic administrat de asemenea la mai multe generații.

La rumegătoare, Restelli (1845) este primul care practică timectomia la capră și la vițel, dar experiențele lui fiind realizate în condiții proaste nu se poate trage nici o concluzie.

Fische (1905) și Sokoloff (1908) au arătat că în orice caz capra poate supraviețui timectomiei. Lindberg a practicat timectomia la porc. Cel mai interesant fapt constatat a fost o creștere a greutății și a volumului mai importante decît la martori; Lindberg este dispus să atribuie acest fapt unei extirpări incomplete cu reacție hiperfuncțională consecutivă.

În ceea ce privește *păsările,* timectomia a fost practicată la pui de către Tarulli și Lomonaco, Basch, Soli, Fische (1907), Pighini (1922), Lateri (1923), Parhon și Coban (1936), Sommerfeld și Floerken, Ruggeri (1922) și Goutière.

Primii doi autori, care au operat pui de 2 pînă la 5 zile, au observat o cașexie mortală cu tremurături și somnolență. Animalele mureau după circa o săptămînă.

Aceste fenomene nu se mai observă la animalele care au depășit vîrsta de 2 săptămîni. Soli a observat uneori, la cocoși tineri, o dezvoltare mai accentuată a caracterelor sexuale secundare, ceea ce merge împreună cu starea bună sau chiar cu hiperplazia glandei diastematice a testiculelor, în timp ce tubii seminiferi sînt în întîrziere evolutivă. Dezvoltarea generală a fost deseori destul de influențată. La găinile etimizate s-a observat în mod trecător, o proastă calcifiere a cojii de ou.

În cercetările pe care le-am făcut cu B. Coban, am observat o întîrziere în creștere și acest fenomen a apărut chiar la animalele cu timectomie unilaterală. Goutière a observat fenomene analoge la pui, dar în mod trecător.

A notat că după însănătoșire, animalele acestea au prezentat o voracitate excesivă și că dezvoltarea lor n-a părut influențată. Fischel (1907) a ajuns de asemenea la rezultate negative, în timp ce Sommerfeld și Floerken, care au sacrificat animalele lor 6 sau 7 luni după operație, au găsit că oasele sînt mai scurte, mai groase și mai fragile decît în stare normală.

Lateri (1923), care a operat pe porumbei, a observat la rîndul său, o întîrziere în dezvoltarea lor, ca și în cea a descendenților, aceștia avînd de la naștere o greutate inferioară în raport cu cea a martorilor; diferența se menține și mai tîrziu complicîndu-se chiar cu oboseală, torpoare și apatie.

La aceeași specie, Ruggeri (1922) a observat o exagerare a poftei de mîncare, creșterea proporției de lichide și acidității scaunelor, diminuarea complementului sanguin și a rezistenței față de infecții.

Acest lucru nu se realizează după operații incomplete dar atunci porțiunea rămasă se hiperplaziază. Se observă o dezvoltare excesivă a corpusculilor Hassal și a reticulului organului. Pighini (1922) a observat că timectomia totală la pui duce la cașexie.

Abelous și Billard (1896) au studiat efectele timectomiei la *broască*. Ei au notat o stare de adinamie, absența pigmentației cutanate, prezența ulcerațiilor, scăderea numărului de hematii și leucocitoză. Aceste fenomene duc la cașexie mortală. Injecțiile cu extract timic le previn. Extirparea unilaterală a timusului este urmată de hipertrofia compensatorie a organului de partea opusă.

Ver Eecke (1895) nu poate confirma rezultatele autorilor francezi. Animalele au supraviețuit operației. Totuși rezistența lor față de intoxicații a scăzut.

Dar, Pari (1905—1906) a observat, la rîndul său, la un anumit număr de animale operate, fenomenele descrise de Abelous și Billard (1896), mai ales ulcerații la nivelul plăgii operatorii și în sînge aceleași bacterii ca acelea găsite la nivelul plăgii.

La rîndul său, Salkind (1913—1915) a observat moartea prin septicemie, în 20% din cazurile sale de broaște operate *(Bufo vulgaris)*: celelalte au murit în urma unei cașexii progresive.

Allen a extirpat timusul la mormoloci. El a notat, între alte fenomene, o stare hiperplazică a tiroidei care capătă aspectul unei tiroide basedowiene.

Hart a observat fenomene analoge.

Margaret Morris Hoskins (1921) n-a obținut decît rezultate negative în etimizarea mormolocilor de *Rana sylvatica*.

Din majoritatea cercetărilor pe care le-am trecut în revistă rezultă că extirparea timusului determină a încetinire a creșterii, încetinire care treptat poate să dispară în așa măsură încît după un timp oarecare, se

șterge orice diferență între operați și martori. Dar aceasta nu constituie o regulă.

Specia, vîrsta la care este practicată operația, alimentația mai mult sau mai puțin bogată în vitamine precum și alte circumstanțe suplimentare, pot încă aduce variații ale rezultatelor într-un sens sau într-altul.

După propriile noastre cercetări, o diferență de creștere se poate obține chiar cu timectomii unilaterale. Totuși, în unele cazuri de timectomie parțială (sau chiar presupusă totală), s-a văzut exagerarea creșterii (Lindberg); la unele specii de animale, mai ales la carnivore, timectomia poate determina de asemenea o decalcifiere a oaselor și alterații putînd să amintească rahitismul.

Extirparea experimentală a timusului exercită un efect nociv asupra glandelor genitale care sînt mai puțin dezvoltate decît la martori, cel puțin la animalele operate în tinerețe. Dar și aici există excepții care s-ar datora operațiilor incomplete. Țesutul interstițial pare mai degrabă stimulat.

Suprarenalele au fost găsite net hipertrofiate în anumite cazuri și această hipertrofie a acționat mai ales asupra substanței medulare.

Tiroida era în stare de hiperactivitate evidentă la mormoloci (Allen), la cîine (Matti), dar mai degrabă în hipofuncție la iepure (Jeandelize, Lucien și Parisot).

Poate că numărul limfocitelor din sînge scade după timectomie; foliculii Malpighi din splină, ganglionii limfatici etc. suferă o hipertrofie, dar faptul nu este sigur.

Tulburările nervoase circulatorii, respiratorii și renale consecutive timectomiei, sînt departe de a fi constante și explicarea lor mai este încă insuficientă. De aceea nu voi insista asupra acestui subiect.

Dar trebuie să ne oprim o clipă la tulburările de metabolism.

Vom vorbi ulterior despre modificările metabolismului hidric și mineral pe care le-am studiat împreună cu Mîrza și Cahane.

În ceea ce privește metabolismul calciului, Schultze găsește că oasele cîinilor timectomizați nu conțin decît 32—34 g % calciu, în timp ce oasele martorilor conțin 65 g %. Greenwald și Blyth au găsit că extirparea timusului la găinile care ouă, determină hipercalcemia. Maciotta a ajuns la aceeași concluzie la iepuri.

Leitez a notat hipocalcemia la cîine. Hoshi ar fi provocat hipercalcemia la cîine cu ajutorul serului antitimic. Același lucru s-a constatat la animalele injectate cu ser antilimfocitar. Ca și Schultze, Sommer și Flörcken, Ranzi și Tandler, Klose și Vogt, Matti, Pighini, Maciotta, Soli au găsit scăderea calciului din oase la animalele etimizate. Soli a semnalat faptul că la păsările etimizate, coaja oului era săracă în calciu. Acest fenomen a mai fost observat și de către Riddle. Alți autori n-au confirmat aceste rezultate.

Lucien și Parisot n-au observat diferențe procentuale a calciului din oase la iepurii etimizați. Dar oasele erau mai mici și cantitatea totală de calciu a acestor organe, scăzută. Bracci, Maciotta au observat o mai puternică eliminare a calciului prin materii fecale și

Brasch, Bracci, Nobecourt și Mathieu, Maciotta, prin urină.

Aceste fenomene dispar la cîteva săptămîni după timectomie. După Maciotta conținutul în magneziu al sîngelui, ca şi eliminarea acestuia prin materii fecale și urină, crește după timectomie.

În ceea ce privește metabolismul hidraților de carbon, Piana, Nuzzi au observat o hipoglicemie, iar Marco și Marconi au semnalat o hiperglicemie alimentară.

Timectomia pare să fi influențat și metabolismul lipidelor. Klose și Vogt au observat o stare de adipozitate precedînd faza de cașexie la cîinii etimizați.

Am observat eu însumi împreună cu Maria Parhon, că timectomia crește colesterolemia la cobai. Piana a făcut aceeași constatare.

Nakazava a notat creșterea conținutului în grăsimi a mușchilor, 10 zile după aceeași operație. Dar acest fenomen a regresat apoi. Trebuie să adăugăm că, după Carbone, timectomia determină o hiperazoturie trecătoare. După Asher și Nyffeneger, timectomia exercită o acțiune moderatoare asupra hipertermiei care rezultă din excitarea centrului termic.

HIPERTIMIZAREA EXPERIMENTALĂ

Încercări de „hipertimizare“ au fost practicate de către numeroși autori cu procedee și rezultate variabile. S-a întrebuințat uneori pulberea de timus administrată pe cale bucală, iar alteori diferite extracte în injecții subcutanate sau intravenoase.

Unele cercetări privesc efectele unei singure injecții subcutanate sau intravenoase, altele studiază efectele unui tratament mai mult sau mai puțin prelungit.

Demel a recurs la grefele timice. Printre efectele hipertimizării, trebuie să semnalăm întîi cele asupra creșterii. Demel (1922) a observat accentuarea creșterii la șobolanii cărora le făcuse transplante timice. Vasiliu-Popoviciu a observat, la păsările supuse tratamentului timic, o proliferare mai accentuată a celulelor cartilajelor de creștere.

Cercetările lui Asher merită o atenție deosebită; el a putut să obțină din timus o substanță capabilă să stimuleze creșterea la șobolanii care nu primeau decît o cantitate mică de vitamină A. Dacă această vitamină se găsește în cantitate mare în alimentație, acțiunea timocrescinei este mai puțin demonstrabilă.

Cercetările pe care le-am făcut cu Cahane tind de asemenea să dovedească rolul timusului în creștere. Astfel 5 cîini tineri, de vîrste variabile (de la 28 la 120 de zile) și a căror greutate oscila între 1485 și 6200 g, au căpătat timus proaspăt in doze zilnice variind între 2 și 10 g, după vîrsta și greutatea animalului, durata experienței etc. Durata tratamentului a fost de la 7 la 500 de zile. La 4 din animalele tratate se constată o mai mare sporire a greutății decît la martori, o singură dată s-a constatat contrariul. Dar s-a observat de două ori că greutatea

martorilor scădea în raport cu greutatea lor inițială. Creșterea ponderală medie a fost de 202,27% la cei tratați față de 176,84% la martori, adică o diferență de 25,43% în avantajul animalelor care primiseră timus.

Două pisici tinere în vîrstă de 3 luni, au primit timp de 6 săptămîni doza de 2 g pe zi. Greutatea lor s-a mărit cu 72,8 și 61,9%, în timp ce cea a martorului născut din aceeași sarcină cu ele nu s-a mărit decît cu 28%. Creșterea greutății medie la cei tratați a fost de 67,35%, deci o diferență de 39,35% în plus față de martori.

Șapte cobai tineri (3—6 săptămîni) a căror greutate inițială era cuprinsă între 110 și 380 g au fost supuși aceluiași tratament timp de 29—425 de zile. Doza zilnică a variat între 0,25 și 2 g. La 4 din cei tratați creșterea medie a greutății a fost de 192,99% față de 216,87% la martori.

În sfîrșit, din 5 păsări (2 cocoși, o găină, 2 rațe) supuse tratamentului timic timp de 23—58 de zile, greutatea a crescut de 3 ori la tratați și de 2 ori la martori.

Creșterea ponderală medie a fost de 291,52% la tratați și de 274,96% la martori, deci o diferență de 16,56% în plus la animalele hipertimizate.

Se poate în general trage concluzia că tratamentul timic stimulează creșterea. Dar se poate observa și contrariul, de pildă, la cobai. Aceasta se datorează probabil acțiunii dăunătoare a tratamentului asupra unor specii pentru care alimentația cu produse animale este neobișnuită.

Experiențele lui Groebels (1934) asupra peștilor au arătat de asemenea acțiunea stimulantă a tratamentului timic asupra creșterii, și o stimulare numerică și ponderală a descendenților.

Dar cercetările lui Asher și elevii săi au adus cea mai interesantă contribuție la studiul rolului timusului în creștere. Fiziologul din Berna a reușit să extragă din acest organ o substanță neproteică și nevitaminică, care injectată unor șobolani tineri le activează creșterea.

După Asher (1930—1933) și elevii săi, Nowinski (1930), Stotzer (1932), Zenklusen (1932), Röthlisberger (1932), Bachmann (1934), doza de timocrescină de 1 mg pe zi exercită o acțiune stimulatoare asupra creșterii șobolanilor tineri, în ceea ce privește greutatea, lungimea, glandele, viscerele și mai ales organele sexuale Pentru ca această acțiune de stimulare să poată fi pusă în evidență este necesar ca alimentația să conțină toate substanțele nutritive necesare, și să fie săracă în vitamine. Un mic exces de vitamină A atenuează sau face să dispară diferențele între martori și animalele tratate.

Timocrescina poate de asemenea corecta efectele regimului rahitigen a lui Mc Collum; dar nu corectează manifestările de avitaminoză B.

Pe de atlă parte, Bachmann (1934) a constatat că timocrescina administrată în același timp cu extractul anterohipofizar, intensifică acțiunea acestuia din urmă.

După Isenschmidt (1932) timocrescina este capabilă să accelereze regenerarea nervilor secționați la animalele etiroidate.

Trebuie, de asemenea, să amintim cercetările lui Goudernatsch, care a observat că mormolocii hrăniți cu timus cresc mult, dar maturația

lor este oprită. Abderhalden, Stettner, Sklower, Harms, Hart, Kuipping au confirmat această constatare.

Romeis găsește că extractul acetonic are acțiunea cea mai netă, în timp ce alți autori ca Knieberg, Knipping, Groper ajung la concluzia că nucleoproteidele sînt mai active. Acești autori au lucrat cu pulberea de timus uscată și delipoidată. Acești mormoloci au o culoare mai închisă decît martorii. Este vorba, după Abderhalden, de o substanță dializabilă.

Glanda involuată este mai puțin activă, după Knipping, de unde el ajunge la concluzia că substanța activă se datorează timocitelor.

Regenerarea cozii secționate a urodelelor este de asemenea accelerată, după Pappenheimer. Dar, după Romeis, administrarea de timus la mormolocii de broască pot determina tot atît de bine accelerația ca și inhibiția creșterii și a dezvoltării.

Cînd mormolocii nu capătă decît timus ca hrană, se observă ultima eventualitate. Regenerarea este de asemenea încetinită la animalele cărora li se administrează numai timus timp de săptămîni de zile.

La animalele la care au apărut membrele, tratamentul nu mai influențează evoluția.

Larvele care în afară de timus ingerează vegetale și mușchi se dezvoltă normal. Dezvoltarea și creșterea pot fi deasemenea stimulate (îndeosebi creșterea). Am menționat mai sus că pigmentația este foarte accentuată la mormolocii a căror dezvoltare și creștere este inhibată. Dar dacă mai adăugăm și alte alimente, colorația închisă face loc alteia foarte deschisă.

Romeis crede că efectul inhibitor se datorează lipsei unei substanțe necesară creșterii.

Knizenecky și Pdhradsky au obținut rezultate negative. Totuși, doze mari de timus poate determina o stimulare a creșterii cu oprirea metamorfozei; același tratament, în injecții, administrat mai multor generații succesive de șoareci, exercită nu numai o acțiune stimulatoare asupra creșterii, dar și o accelerare a evoluției. Astfel, dinții și părul apar mai devreme decît la martori, și același lucru se petrece cu deschiderea pleoapelor, a urechilor, a vaginului și cu scoborîrea testiculilor. Aceste fapte au fost stabilite de către Rowntree și colaboratorii săi, Clarke, Hanson și Steinberg (1935), Einhorn și Shannon (1935). Ei au continuat tratamentul timp de 10 generații. Întreruperea tratamentului la o generație pricinuiește pierderea rezultatului obținut.

Acțiunea asupra aparatului cardio-vascular. Svehla (1896) este primul care a observat că injecțiile intravenoase cu extract timic, provoacă o acțiune hipotensivă; ulterior Livon a clasat timusul printre glandele hipotensive. Acțiunea hipotensivă a fost confirmată de toți autorii care s-au ocupat de această problemă (Popper, Lucien, Parisot și Richard, Schwartz și Lederer).

Nu este probabil ca această acțiune hipotensivă și cardio-acceleratoare să se datoreze unei substanțe specifice. Această acțiune lipsește de altfel cînd injecțiile sînt practicate pe cale subcutanată sau în peritoneu

și de asemenea cînd se administrează timusul pe cale bucală. Mecanismul ei a fost mult discutat și se poate spune că problema rămîne să mai fie studiată. Accelerarea pulsului sub influența injecțiilor de timus a fost de asemenea confirmată de Cartolari. Dozele mai puternice determină oprirea inimii (Aganof (1927), Cartolari (1931)).

Trebuie să mai adăugăm că autori ca Klose (1912—1924), Lampé (1913), Heimann (1913), Knipping și Rider (1925) au observat că injecțiile cu extract timic determină creșterea numărului de limfocite și că noi am găsit cu T. Cahane că tratamentul prelungit cu timus face să scadă viteza de sedimentare a hematiilor.

Acțiunea asupra sistemului muscular. Mai mulți autori ca Muller (1917), Campo (1918), Thurner (1924), au observat că extracte timice chiar lipsite de albumină, ca timoglandolul, se opun la apariția fenomenului de oboseală în urma excitării experimentale a nervilor periferici, sau provoacă o nouă mărire a contracțiilor mușchilor deja obosiți. Fenomenul se poate observa, după Asher, și la mușchii obosiți prin excitații frecvente care le determină tetanizarea. Această acțiune se manifestă chiar la mușchii membrelor iepurelui care s-au contractat ridicînd o greutate pînă la 1 kg agățată de piciorul respectiv.

Refacerea contracticității apare fără să fie necesară o modificare a frecvenței excitațiilor. Asher crede că este vorba aici de înlăturarea a ceea ce numește oboseală aparentă și de faptul că extractul timic grăbește procesul de refacere.

Cercetările lui Nowinski (1932) au arătat că substanța activă din punctul de vedere din care vorbim, substanța hidrosolubilă, nu este timocrescina, căci aceasta nu este solubilă în alcool ca prima.

S-a semnalat de asemenea că extractul timic determină creșterea contractibilității uterine.

Acțiunea asupra metabolismului. Vom începe din nou cu influența pe care o exercită hipertimizarea asupra metabolismului hidric.

Cercetările, pe care le-am făcut cu Mîrza și Cahane, au arătat că administrarea de timus pe cale bucală la cobai, produce creșterea conținutului în apă a testiculilor, ficatului, pancreasului, creierului și sîngelui. Hidratarea hipofizei și a mușchilor a fost dimpotrivă găsită scăzută. Seckel (1927) a observat retenția de apă în organism în urma tratamentului cu timus.

Trebuie să amintim aici că Scheer observase că introducerea mușchiului în ser sau într-un lichid apropiat căruia i se adaugă substanță timică, determină o umflare puternică a acestor țesuturi, fenomen care nu se poate obține cu altă substanță de organe. Efectul cel mai accentuat se obține cu concentrația 0,2% de substanță timică.

În aceeași ordine de idei vom cita scăderea diurezei observată de Graff și Pancsova (1928) în urma tratamentului timic. Acești autori au notat în plus, că dacă se adaugă tratamentul timic celui retrohipofizar, acțiunea antidiuretică a acestuia din urmă este întărită, ceea ce este de reținut pentru tratamentul diabetului insipid. Dar Zondek și Bernhardt (1925) au observat o mărire a diurezei, la o femeie obeză, în urma tratamentului timic.

Acțiunea hipertimizării asupra metabolismului calciului. Crema (1925) observase scăderea calcemiei, întrebuințînd un extract timic preparat după metoda folosită pentru extracția insulinei. La fel Reiss, Winter și Halpern (1929) și Nitschke (1928—1929, 1932 și 1933). Nitschke a obținut în experiențele lui, scăderi ale calcemiei, mergînd pînă la 40% (la iepure), animalele murind cu fenomene de tetanie. Autorul obține hipocalcemie și cu extracte splenice. Ar fi observat această acțiune chiar și cu extracte lipsite de nucleină.

După Scholtz (1932), Nițescu și Benetato (1932), hipercalcemia care urmează injecțiilor de parathormon, este împiedicată de acest extract; în această ordine de idei amintim că, împreună cu G. Marinescu, ne-am gîndit că vom obține un efect favorabil folosind tratamentul timic într-un caz de osteoză paratiroidiană. Amintim de asemenea excelentele rezultate obținute în osteomalacie prin implantarea timusului, ceea ce concordă cu observațiile experimentale ale lui Reiss, Winter și Halpern, care au găsit în urma tratamentului prelungit cu extractul lor, creșteri ale calciului total din țesuturi mergînd pînă la 17% și acelui din oase pînă la 30%. Extractul splenic s-a arătat de asemenea hipercalcifiant. La rîndul său, Asher a observat scăderea eliminării de calciu în urma extractului timic.

Schreiber (1929) ar fi observat creșterea timusului la animalele tinere în urma tratamentului cu calciu.

Este locul să ne punem întrebarea dacă între acțiunea hidratantă și cea hipercalcifiantă a timusului nu există o oarecare corelație. Am susținut într-adevăr, cu Maria Parhon (1924), influența calciului asupra hidratării țesuturilor.

Pe de altă parte, există relații între bogăția în apă și calciu a țesuturilor, și creșterea lor. Dar în această privință trebuie spus că timocrescina lui Asher s-a arătat puțin activă sau fără acțiune asupra metabolismului calciului.

Acțiunea asupra potasemiei. În cercetările pe care le-am urmărit cu G. Werner am constatat că injecția cu extract timic, preparat după metoda lui Hanson, determină scăderea potasemiei. Acest fapt a fost observat la 7 din 8 animale, de sex masculin. Două femele injectate cu același extract n-au prezentat modificări importante ale potasemiei.

Acțiunea hipertimizării asupra metabolismului fosforului. Nitschke a preparat un extract diferit de acela care acționează asupra calciului și care poate micșora pînă la 50% fosforul din sînge, la cobai și iepuri. Această acțiune poate fi de asemenea obținută cu extracte splenice sau de ganglioni limfatici. La om, scăderea este de 1—2 mg%.

Messini și Poli (1930), Nițescu și Benetato (1932), Schiaparelli și Bassi (1934) au confirmat cercetările lui Nitschke; cu Werner am obținut o scădere de mică importanță, injectînd cîinilor un extract timic preparat după metoda Hanson. Nitschke și Maier (1932) au observat în plus că dozele toxice determină dimpotrivă o creștere a fosforemiei.

In ceea ce privește metabolismul clorurilor, trebuie să notăm că, după Boenheim (1921) și Seekel (1927), extractul timic determină reținerea lor.

Suzuki (1920) n-a constatat nici o influență a tratamentului timic asupra eliminării *iodului.*

Metabolismul hidraților de carbon este de asemenea influențat de extractele timice, după unii autori. Nuzzi (1931) găsește după asemenea injecții o hiperglicemie nu prea importantă. Messini și Poli (1930) au ajuns la aceeași concluzie în cercetările lor asupra iepurilor, dar au obținut rezultate negative la om. Glicemia alimentară este mai degrabă scăzută după o scurtă perioadă de hiperglicemie. Acțiunea insulinei este întărită, iar cea a adrenalinei diminuată de extractul timic.

Coppo a constatat o acțiune hipoglicemiantă a extractelor de ganglioni limfatici, dar acestea nu modifică acțiunea adrenalinei. Dozele toxice ale substanței provoacă după Nitschke și Maier o puternică scădere a glicemiei.

Să mai reținem că, după Mima, extractele timice micșorează influența avitaminozei B asupra glicemiei.

Din punct de vedere al metabolismului lipidelor Winckler (1932), care a studiat acțiunea timusului asupra raportului cantitativ al mușchilor și al grăsimii, a găsit că acest raport variază în avantajul mușchilor, dar conținutul în grăsime al mușchilor însăși crește.

Parhon și Cahane au observat scăderea *colesterolului* sanguin la animalele hipertimizate (pe cale bucală). Messini și Poli au obținut același rezultat cu un extract timic.

În ceea ce privește metabolismul proteic sau azotic, Shinga a observat că administrarea pulberii de timus la cîini, produce creșterea eliminării de uree și scăderea creatinei și creatininei urinare. Nitschke a notat la rîndul său o importantă scădere a azotului urinar.

Schneider și Nitschke au constatat că substanța care influențează metabolismul fosforului provoacă scăderea *metabolismului bazal* la cobai și la om. Suzuki a observat o acțiune analogă cu un preparat de timus, și Bonsignore cu timocrescină. Nitschke și Maier injectînd timocrescină animalelor hibernante au constatat că apariția somnului hibernal a fost grăbită.

Acțiunea extractelor timice asupra funcției de apărare. Am văzut că timectomia produce, după mulți autori, scăderea rezistenței față de intoxicații, infecții și procese neoplazice. Hipertimizația pare să aibă efecte opuse. Astfel, Barbarosa a observat că extractul timic favorizează la animale, producerea accidentelor cloroformice. Pe de altă parte, Fichera și apoi Magnini, Kaminer și Morgenstern, de Paulo observă că extractele timice exercită o acțiune inhibitorie asupra evoluției tumorilor experimentale și favorizează acțiunea oncolitică a umorilor animalelor astfel tratate.

În aceeași ordine de idei Brieger, Kitasato și Wassermann (1892), Barbara au găsit că extractul timic apos provoacă

la animale o rezistență mai mare față de infecții. Kahn, Amato au observat că tratamentul cu extracte de timus determină hiperplazia acestui organ.

SINDROAMELE TIMICE ÎN CLINICA UMANĂ

Dacă studiul experimental al sindroamelor timice a fost urmărit și a adus un număr de informații care ni se par greu contestabile, cunoștințele noastre asupra acelorași sindroame, din punct de vedere clinic, sînt extrem de obscure.

Pende însăși, care nu este printre cei mai sceptici în această problemă, afirmă că pînă în prezent nu se pot admite decît ipotetice sindroamele timice în clinica umană, și acestea deduse mai ales din datele experimentale.

Din punct de vedere teoretic, se poate concepe un sindrom a — sau hipotimic și altul hipertimic. Primul s-ar caracteriza prin tulburări psihice sub forma idioției sau a imbecilității, însoțite uneori de atacuri epileptice sau accese de tetanie, o astenie accentuată, tulburări în mers, oprirea creșterii, tulburări trofice ale oaselor amintind rahitismul și o gravă stare de cașexie sau atrepsie.

Matitatea presternală ar fi înlocuită de sonoritate.

Dacă tulburările de creștere, atrepsia, alterațiile osoase par să fie *a priori*, uneori și într-o măsură care mai rămîne de precizat, în legătură cu insuficiența timică, trebuie să fim foarte rezervați în ceea ce privește idioția sau imbecilitatea. Lipsa timusului constatată de Bourneville în numeroase cazuri de idioție, trebuie să fie privită ca fiind rezultatul involuției accidentale a acestui organ, și nu ca o cauză primitivă și determinantă a sindromului psihic. Este totuși cazul să amintim cercetările experimentale ale lui Klose și Vogt care au observat tulburări psihice foarte accentuate la cîinii lor etimizați.

Într-o observație a lui Koenig, în care timusul a fost extirpat din cauza tulburărilor pe care le pricinuia prin hipertrofia lui, s-a constatat rahitismul.

Pende înclină să admită că descendenții tuberculoșilor prezintă de cele mai deseori, o stare de hipotimism și se întreabă dacă starea hipoplazică, denutriția și mizeria fiziologică obișnuită, gracilitatea musculară sau osoasă a acestor copii n-ar fi în legătură cu aceasta.

După Franchetti ar exista o constituție hipotimică greu de diferențiat — spune Pende — de hipotiroidia infantilă și de limfatismul torpid și caracterizat prin aspectul păstos al acestor copii, al căror țesut adipos subcutanat este abundentă dar moale şi ale căror tegumente sînt palide.

Acești copii sînt foarte liniștiți și indiferenți. Nu le place mișcarea. Ridică capul și merg tîrziu. Dentiția apare de asemenea mai tîrziu și același lucru se petrece cu osificarea fontanelelor.

Scheletul este puțin grosolan cu o îngroșare indoloră a epifizelor. Sug bine, dar se observă la ei o mare morbiditate, și ajung cu ușurință la rahitism sau la atrepsie.

Pende este dispus să vadă în sindromul pe care l-am descris după el — și de aceeași părere este și Zamoran — expresia unei forme speciale de hipertimism, adică *hipertimismul cortical sau limfoid* (hipertimism displazic) pe care-l deosebește de *hipertimismul total* sau *ortoplazic*.

Anumite semne permit, după Pende, diferențierea celor două forme de hipertimism. Astfel, în timp ce în forma corticală se poate observa o întîrziere mare a dezvoltării sexuale, aceasta este dimpotrivă optimă și precoce în forma ortoplazică.

În acest studiu este cazul să menționăm, de asemenea, ceea ce se descrie sub numele de stare timică *(status timicus)*. Este vorba de o stare constituțională întîlnită la copii cu timus mare și care au o înfățișare înfloritoare și în același timp bolnăvicioasă *(floridezza morbosa)* (Pende)), cu țesut subcutanat bogat în grăsimi, cu aspect păstos, ten palid, clorotic și deseori cu o față cianotică. Acești copii sînt predispuși la infecții cutanate, eczemă, rahitism, accidente anafilactice, fenomene de uricemie.

După Pende în cazuri de hipertimism, morfologia generală a corpului de tip brevilin la copii poate căpăta la adolescenți și adulți aspectul longilin cu oase lungi, destul de subțiri, osificație encondrală întîrziată, și în consecință cu o alungire exagerată a membrelor, în special a antebrațelor și a picioarelor.

Același autor consideră destul de frecvent la sexul masculin o configurație de tip feminin a țesutului subcutanat și a părului care este puțin abundent pe obraz, perineu, și axile, laringele puțin proeminent, vocea ascuțită, organele genitale externe mai degrabă mici ; uneori tendință la criptorhidie și ginecomastie.

După Haxie, se observă la acești bolnavi hipotermie, bradicardie, hipotensiune arterială, și o stare de vagotonie fiziologică cu hipersecreție paroxistică sau continuă a glandelor mucoaselor, exagerarea reflexelor vasodilatorii, a aritmiei respiratorii, a emfizemului juvenil prin atonia bronhică a extrasistolelor etc.

Femeile — după Pende — prezintă des o colorație de tip clorotic cu întîrzierea pubertății, bazin îngust, mamele puțin dezvoltate, păr rar în regiunea pubiană. Acest autor a observat la un caz, o dezvoltare exagerată, de tip masculin, a musculaturii membrelor.

El afirmă că acești indivizi au puțină energie musculară, uneori miastenie pseudoparalitică, astenie cardio-vasculară, cu inima mică sau dilatată, cu zgomote slabe, neprecise, hipotensiune arterială, tendință la edeme, la vasodilatație facială, tendințe la delicte.

Eppinger și Hess au notat și ei tendința la vagotonie tradusă prin hiperaciditate gastrică, ulcere, constipație spastică. În plus, simptome în raport cu volumul exagerat al organului amintind cele ale tumorilor mediastinale. Deseori, la adulți, aceste simptome lipsesc, dar se poate produce moartea subită.

Voi aminti aici că pentru a descoperi hipertrofia timusului, Pende folosește ceea ce numește el percuția profundă. Degetul percutor imprimă

celui pus ca plesimetru pe suprafaţa cutanată, şocuri puternice ca şi cum ar vrea să-l perforeze.

Pentru P e n d e titlul de moarte timică trebuie pus morţii care are loc fără fenomene de asfixie acută prin compresiunea căilor respiratorii şi a venelor şi care survine la indivizi în deplină sănătate aparentă. Moartea are loc aproape instantaneu cu ocazia unor cauze puţin importante. Uneori cu ocazia unei anestezii generale sau locale, a unei scufundări într-o baie rece (P a l t a u f, R e c k l i n g h a u s e n, N o r d m a n n, H u m p h r e y), a unei oboseli fizice, a unui raport sexual, a unei injecţii serice, a unei eczeme rapid vindecată, a unui examen al gîtului (P o t t) sau chiar cu ocazia unei simple mişcări, cum ar fi trecerea de la poziţia culcată la cea verticală (T h u r s f i e l d). Dar majoritatea autorilor fac astăzi serioase rezerve în privinţa rolului timusului în asemenea cazuri, ca şi în privinţa existenţei stării timice sau timicolimfatice. Acestea sînt concluziile lui H a m m a r.

Alt sindrom care a fost pus pe socoteala hipertimiei este miastenia sau pseudoparalizia bulbară a lui Erb-Goldflamm. N-o vom descrie aici. Dar să reţinem faptul că în muşchii acestor bolnavi se întîlnesc mici focare microcelulare cu aparenţă limfocitară şi că, pe de altă parte, s-a găsit într-un număr destul de mare de cazuri, un timus hiperplazic sau chiar o tumoare timică, ca în cazul descris de R. S t e r n (1937). W e i g e r t credea că infiltraţia musculară pe care am semnalat-o reprezintă metastaze plecate de la tumoarea timică. Dar această părere nu mai este astăzi împărtăşită de nimeni.

Timusul acestor bolnavi este sediul unei tumori de tip blastomotos; uneori se constată o hipertrofie a acestui organ cu ştergerea limitei dintre substanţa corticală şi medulară. Nu se observă formaţia unor noi corpusculi Hassall, dar cei vechi îşi continuă evoluţia pînă la lichefiere cu formaţie de pseudochişti. Există în plus o tendinţă la acumulare de lichid în organ şi la o stare edematoasă cu mici dar multiple hemoragii.

CORELAŢIILE TIMUSULUI CU CELELALTE GLANDE ENDOCRINE

Pentru a studia corelaţia unei glande cu celelalte, trebuie cercetate: 1) Felul în care se comportă celelalte organe endocrine (sau exocrine) în urma îmbolnăvirii în condiţii clinice a glandei pe care o studiem (a- sau hiperfuncţie) şi în sindroamele realizate experimental (extirparea glandei, injecţii cu extracte sau hormoni). 2) În ce fel reacţionează glanda avută în vedere, în timpul stărilor de a- hipo- şi hiperfuncţie a fiecăreia din glandele a cărei corelaţie le studiem.

Corelaţii timo-tiroidiene. Starea timusului a fost găsită variabilă în timpul mixedemului uman, ca şi în urma extirpării tiroidei. În anumite cazuri acest organ era persistent sau chiar voluminos (P. M a r i e, A l f a r o, E r d h e i m, A p e r t şi R o u i l l a r d). Dar cele mai deseori s-a întîmplat contrariul. În cazul descris de G o u j o u x şi P e y r o n, s-a notat o „agenezie" parţială a formaţiilor limfoide, în timp ce corpus-

culii Hassall erau numeroși și involuția incompletă. În cazul observat de Hammar și Helman (o fetiță de 3 ani și 8 luni) glanda cîntărea 8,67 g. Medulara era slab dezvoltată, dar corpusculii Hasall existau în cantitate normală. Se observau cîteva eozinofile și cîteva celule ale reticulului. În cazurile publicate de Schiller, Zuckermann, Kosche și Schultz s-au observat glande foarte reduse. După Lowenthal acest fapt se observă de obicei în mixeden.

La animalele etiroidate s-au găsit uneori timusuri întrecînd volumul și greutatea normală (Cadeac (1929) și Guinard, la oaie), sau de volum variabil (Gley, la iepure) sau, deseori, mic (Hofmeister, Jeandelize, la iepure). Aceste variații par să fie în raport cu starea de nutriție generală a animalului și probabil și cu starea anterioară a celorlalte glande endocrine.

În hipertiroidie, amintim marea frecvență de timusuri mari în cursul sindromului Basedow.

Din punct de vedere experimental, cercetările lui Utterström (1910), M. Parhon și C. I. Parhon (1911), Courrier (1921-1928) au dus la concluzia unei acțiuni excitante a hipertiroidizării asupra timusului, dacă doza de tiroidă nu este prea mare și dacă nu duce la o stare apropiată de inaniție. În ultimul caz timusul este redus ca și în inaniția veritabilă.

În aceeași ordine de idei, Hoskin (1909) a observat hipertrofia timusului la fetii de cobai a căror mamă ingera tiroidă și Kahn (1916), la mormolocii cu metamorfoza anticipată în urma acestui tratament.

Champy (1922) a observat întîi fenomene de excitație și apoi regresiunea timusului la mormolocii hipertiroidizați. Speidel a notat numeroase mitoze în timusul mormolocilor hipertiroidizați. Dustin (1920) văzuse la animalele lui, picnoza celulelor timice cu atrofia organului. De asemenea, trebuie citată creșterea cantității de apă din timus la animalele hipertiroidizate (Parhon, Cahane și Mîrza (1927)). Ca și majoritatea autorilor, admitem că secreția tiroidiană exercită o acțiune excitantă asupra dezvoltării și funcționării timusului.

Am menționat modificările tiroidiene la animalele etimizate. Sub influența tratamentului timic, glanda tiroidă suferă o creștere a volumului e.i

În ceea ce privește relațiile *timo-paratiroidiene,* trebuie să amintim întîi originea lor embriologică comună, continuitatea directă posibilă a celor două țesuturi, asupra căreia a insistat Dustin, prezența posibilă a țesutului paratiroidian în tiroidă și după Winiwarter, Gerard și Florentin, Heedswynghels, posibilitatea transformării țesutului paratiroidian în țesut timic, posibilitatea asupra căreia Hammar face, de altfel, toate rezervele.

Dar cele două țesuturi o dată formate care sînt corelațiile lor?

Uhlenhuth admite că paratiroidele distrug anumite substanțe toxice produse de timus. Ar exista deci un antagonism timo-paratiroidian. Dar Heneymann (1919) n-a observat influența tratamentului timic asupra evoluției tetaniei experimentale la cobai.

Pe de altă parte, Scholtz (1932) a arătat că extractele timice nu influențează hipercalcemia determinată de injecția cu parathormon Collip,

la şobolanii tineri. Dar am văzut, pe de altă parte, că Nitschke a preparat din timus un extract hipocalcemiant şi capabil chiar să determine tetania. Este adevărat că acest extract nu este specific şi că poate fi, de asemenea, preparat plecînd de la splină sau de la ganglionii limfatici. Niţescu şi Benetato au observat că extractul timic injectat se opune acţiunii hipercalcemiante a parathormonului.

Trebuie să mai adăugăm că Bergstrand a descris în două cazuri hiperplazia timică coexistînd cu cea paratiroidiană.

Paratiroidele n-au fost găsite modificate după timectomie (Park, Mc Clure).

Pe de altă parte, Heneymann a observat că timectomia nu modifică evoluţia tetaniei paratiroidiene. Dar, după Spreter, tetania nu apare dacă se practică timectomia cu 8—10 zile înainte de extirparea paratiroidelor; experienţele au avut loc pe şobolani, femele, adulţi. Acest fapt vorbeşte pentru existenţa unui antagonism timo-paratiroidian.

CORELAŢII HIPOFIZO-TIMICE

Cunoştinţele noastre asupra acestui subiect sînt destul de vagi. Watrin şi Florentin au observat, ca şi Schockaert, o încetinire a involuţiei timusului în urma implantaţiilor de hipofiză sau a injecţiilor de extract. S-au gîndit la acţiunea hormonului tireotrop. Ronsisvalle administrînd hormon gonadotrop n-a observat involuţia timusului la animalele castrate. Dacă se injectează însă şi foliculină în acelaşi timp, acest fenomen are loc (Evans şi Simpson).

Ohnishi a observat mărirea timusului la şobolanii hrăniţi cu lob anterior de hipofiză şi micşorarea lui sub influenţa lobului posterior. Prima observaţie se poate apropia de hipertrofia timusului observată în anumite cazuri de acromegalie sau de gigantism. În aceeaşi ordine de idei, amintim micşorarea timusului după hipofizectomie (Ascoli şi Legnami, Smith şi Kapran). Dar Richter-Wislocki, Koster au ajuns la un rezultat negativ.

Soli, Matti, Lindberg au descris o uşoară mărire a volumului hipofizei după extirparea timusului, în timp ce Lucien, Parisot şi Richard au observat un efect contrar.

Kahn a observat la mormolocii trataţi cu extract timic o mărire importantă a hipofizei. Pe de altă parte, Bachmann a obţinut o însumare a acţiunii hipofizei şi a timusului cînd au fost administrate în acelaşi timp. Camus şi Gournay au văzut că atrofia genitală consecutivă leziunilor de la baza craniului se corectează cu timus ca şi (după Mandelstamm) atrofia datorită unor leziuni de hipofiză.

În ceea ce priveşte lobul posterior, acţiunea lui antidiuretică este mult accentuată dacă se adaugă extract timic (Graff-Pankovska).

Dar nu este vorba de o acţiune specifică. Cele două substanţe ar mai avea în plus şi o acţiune sinergică asupra musculaturii uterine.

CORELAŢIILE TIMO-EPIFIZARE

Notăm că, în cercetările efectuate cu Werner, am observat hipertrofia timusului la animalele injectate cu extract epifizar.

CORELAŢIILE TIMO-PANCREATICE

Mai mulţi autori (Collin, Drouet, Watrin, Florentin, Longo) au observat hipertrofia timusului în urma tratamentului cu insulină. Dar după o anumită durată a tratamentului primii patru autori au notat atrofia aceluiaşi organ. Această atrofie ar fi consecinţa mai multor procese ca : mobilizarea adrenalinei în urma tratamentului insulinic ; această mobilizare ar determina secreţia de hormon tireotrop hipofizar, de unde hiperfuncţia tiroidiană şi regresiunea timusului. Dar noi credem, împreună cu Lenart, că dacă această hiperfuncţie nu este foarte exagerată, ea trebuie să determine nu atrofia, ci hipertrofia timică.

Pe de altă parte, Klose şi Vogt au văzut o hipertrofie pancreatică în urma timectomiei, Matti, Piana au găsit o multiplicare a insulelor Langerhans. Lenart este de părere că acest fapt s-ar putea explica prin eliminarea unei funcţii antagoniste, dar ne putem de asemenea gîndi la o hipertrofie de compensare, timusul şi insulele Langerhans fiind amîndouă glande asimilatorii. Cercetările lui Messini, care a observat că tratamentul timic produce scăderea hiperglicemiei alimentare şi întăreşte acţiunea insulinei, vorbesc în acest sens. Seckel observă şi el că insulina şi extractul timic stimulează turgescenţa, asimilaţia şi vasodilataţia, deci au o acţiune sinergică, şi remarcă de asemenea raritatea diabetului în copilărie cînd timusul atinge maximum de dezvoltare activă. Lenart citează în aceeaşi ordine de idei, lucrările lui Lundborg, care a arătat că insulina exercită o acţiune inhibitorie asupra metamorfozei mormolocilor. Dar am văzut rezervele care se fac în această problemă.

CORELAŢIILE TIMO-SUPRARENALE

Wastenson a observat micşorarea timusului injectînd extracte corticale sau medulare. Aceleaşi constatări le-a făcut şi Goldner în privinţa acţiunii adrenalinei. Selye a confirmat şi el această acţiune.

Pe de altă parte, Scott-Brandford au notat mărirea timusului întrebuinţînd un extract cortical la animalele suprarenalectomizate. Dar, după cum observă Lenart, acest rezultat trebuie atribuit extirpării suprarenalelor, căci injecţia cu extracte corticale sau medulare, duc la fenomene opuse.

La rîndul lor, Jaffé, Marine, Mansley şi Baumann au constatat că extirparea suprarenalelor împiedică involuţia timusului şi poate chiar determina hipertrofia lui. Hammar vorbeşte chiar de o „desinvoluţie" a timusului, adică de o regenerare a organului deja involuat.

Pe de altă parte, Matti, Pighini au descris o hipertrofie a medularei, în urma timectomiei. Această hipertrofie ni se pare incontestabilă (judecînd după figurile lui Matti) cu toate rezultatele negative ale lui Soli, Park, Mc Clure, Hoskin.

Parhon și Cahane au obținut o hipertrofie corticosuprarenală la animalele tratate cu timus.

Selye observă că extirparea prealabilă a suprarenalelor împiedică involuția timusului care se produce la animalul intact după un post de 48 de ore. Suprarenalectomia previne această involuție și starea pe care o numește „reacția de alarmă", adică totalitatea modificărilor organismului care urmează oricărei intervenții violente (injecții, intoxicații, traumatisme). Notăm că în sindromul Addison s-a observat în majoritatea cazurilor lipsa involuției timusului dacă nu chiar hipertrofia lui (Loewenthal).

Aceste fapte conduc la concepția unui antagonism între timus și suprarenale, după cum admite și Messini. După acest autor, extractul timic injectat determină hiperglicemie și se știe că adrenalina produce același efect, dar acțiunea lor este neutralizată cînd sînt injectate în același timp. Dar injecțiile prealabile cu extract timic exercită, după Messini și Copo, o acțiune acceleratoare asupra ateromatozei adrenalitice.

Parhon și Cahane au constatat că tratamentul timic scade colesterolemia, iar Parhon și Maria Parhon au observat dimpotrivă o hipocolesterolemie la cobaii etimizați. Poli, Messini au ajuns la același rezultat.

Cartolari observă că antagonismul între acțiunea adrenalinei și cea a extractelor timice se menține și în ceea ce privește acțiunea lor, asupra funcționării inimii izolate.

Ca și Lenart, admitem existența unei sinergii timo-corticosuprarenale. Lenart citează în această privință constatările lui La Giutta și Avelone, care au observat că tratamentul timic dublează durata vieții pisicilor suprarenalectomizate. El mai citează și constatarea lui Klein, care a arătat că accelerarea dezvoltării organelor genitale sub influența tratamentului corticosuprarenal este și mai accentuată dacă se adaugă în același timp și timus.

În sfîrșit, coexistența frecventă a bolii lui Addison și a stării timicolimfatice.

În ceea ce privește *corelațiile timo-orhitice și timo-ovariene*, amintim întîi involuția timusului în epoca puberală, ca și absența sau întîrzierea acestui fenomen la animalele castrate. Aceste fenomene nu s-ar produce la femele (Masui și Tamara; Kinugasa).

Pe de altă parte, Da Re a observat că implantația de ovare la iepuroaicele impubere determină scăderea greutății timusului. El atribuie acest rol celulelor interstițiale sau corpului galben, avînd în vedere că foliculii dispar de cele mai multe ori în aceste grefe.

Sprijinind această părere, Lenart citează constatările negative ale lui Leonard, Meyer, Hisau, Kunde, d'Amour, Gustavson, Carlson, care n-au observat modificări ale timusului la animalele (șobolani femele și cățele) injectate cu esterină. Totuși, Kinogava a ob-

servat după aceste injecții o accelerare a dezvoltării medularei și o regresiune a corticalei timusului. Mai adăugăm că, după Henderson, involuția timusului este mai accelerată la taurii întrebuințați pentru reproducere, și că, Knipping și Rieder au constatat o întîrziere a acestui fenomen la cobaii care sînt împiedicați să aibă relații sexuale.

În ceea ce privește efectele timectomiei, Paton, Klose și Vogt au notat o hiperplazie a glandelor sexuale, în timp ce Basch, Soli, Lucien și Parisot au observat slaba dezvoltare a acestor glande, afectînd tuburile seminifere, în timp ce țesutul interstițial este mai abundent. În cercetările noastre cu T. și M. Cahane, am observat o întîrziere în dezvoltarea glandelor genitale la animalele etimizate.

În ceea ce privește acțiunea tratamentului timic asupra glandelor genitale și funcției sexuale, unii autori au constatat alterații ale gonadelor. Hewer a notat degenerarea testiculilor, Walter, Loewe și Voss, inhibiția funcției ovariene (în urma transplantărilor timice repetate).

Inhibiția dezvoltării testiculelor în urma unor doze mari de timus a fost notată și de către Romeis și de către Hewer și Nishimura. Dar unii autori au obținut rezultate opuse. Astfel, Camus și Gournay care au provocat atrofia testiculelor prin leziuni la baza craniului, au observat regenerarea acestor glande în urma tratamentului timic. Asher și Stotzer, Zenklusen, Bachmann au observat că timocrescina exercită o acțiune foarte importantă asupra dezvoltării glandelor sexuale. Rowntree, Clark și Hanson, ca și Mandelstamm au notat același fapt la cîinii cărora li se provocase o atrofie a organelor genitale prin leziuni ale regiunii hipofizare.

Lereboullet și Gournay, Simian, Parhon și Elias, au observat cu același tratament coborîrea și mărirea testiculelor, în unele cazuri în care întîrzia coborîrea și dezvoltarea lor. Muto a observat că estrul este prelungit și diestrul scurtat la șobolani, și la șoareci (femele) în urma extractului timic. Adăugăm că, după Kunigasa, raporturile corticalei și medularei timice cu glandele genitale sînt de ordin opus.

Corelații interesante par să existe între *timus și ficat,* timusul favorizînd procesele metabolice de la nivelul ficatului, după cum rezultă și din cercetările noastre cu Werner.

CÎTEVA CUVINTE ASUPRA OPOTERAPIEI TIMICE

Tratamentul timic pare indicat în toate cazurile în care funcția asimilatoare este defectuoasă și în primul rînd în cazurile de insuficiență timică. Dar am văzut că sîntem pînă în prezent, prea puțin informați asupra existenței unui astfel de sindrom, ca și asupra efectelor glandei proaspete sau a extractelor ei în cazurile experimentale în care s-a provocat sindromul.

Același tratament pare indicat și în stările de hipoplazie sau de atrepsie infantilă. Se aplică și în unele cazuri de infantilism cu nanism unde trebuie favorizată creșterea staturii și prevenită osificarea prematură a cartilajelor de conjugare ca și apariția pubertății care le însoțește.

Acest tratament este cu atît mai indicat în infantilism cu cît, după cercetările lui Camus și Gournay, Lereboullet, Simian, Parhon și Elias, activează dezvoltarea testiculilor și coborîrea lor în cazurile de criptorhidie.

Stoos ar fi obținut cu același tratament un rezultat bun într-un caz de acondroplazie, ceea ce s-ar putea pune în legătură cu acțiunea timusului, asupra cartilajelor de conjugare. Amintim de asemenea observația descrisă de Khoor, care a obținut un succes remarcabil cu o implantație de timus într-un caz de osteomalacie. Tratamentul timic pare indicat și în cazurile de rahitism și aceasta, cu atît mai mult, cu cît extirparea acestui organ a determinat în unele cazuri un sindrom amintind mult această osteodistrofie și mergînd chiar, după Matti, pînă la identitate, ca și în osteita fibrochistică.

Tratamentul timic mai pare indicat și în cazurile de tuberculoză incipientă care evoluează deseori pe terenul hipoplazic sau hipotrofic și deseori hipertiroidian.

Mărind puterea de asimilație și neutralizînd excesul funcției tiroidiene, se mărește în același timp rezistența față de evoluția consumptivă a tuberculozei.

Prin același mecanism acest tratament dă rezultate favorabile în sindromul Basedow (Owen, Mikulicz, Cuningham, Edes, Voisin, Mandelstamm). Același tratament pare indicat la persoanele în vîrstă și în gerodermie căci timusul este „glanda copilăriei" (Maranón) și exercită o acțiune hidratantă asupra țesuturilor, fenomen opus celui de deshidratare care caracterizează îmbătrînirea.

S-au obținut rezultate bune cu acest tratament în anumite afecțiuni cutanate, ca psoriazisul și sclerodermia.

Boenheim recomandă opoterapia timică în hiperclorhidria gastrică cu sau fără ulcer. Gnyer este de părere că această terapeutică se poate întrebuința în neoplazii, plecînd de la observația că aceste procese se observă mai rar la tineri sau la copii și că acest tratament se opune, după Fichera, dezvoltării sarcomului.

De cînd cunoaștem acțiunea remarcabilă, a unei substanțe extrase din timus asupra recuperării contractilității musculare (Asher) tratamentul cu această substanță pare foarte indicat în miastenie.

În ceea ce privește forma sub care trebuie administrat tratamentul cu timus, exceptînd miastenia, problema mai rămîne de elucidat.

Timocrescina lui Asher pare să fi fost întrebuințată, și de cîte ori a fost vorba de stimularea creșterii în general, și a glandelor genitale în particular. Extrasele, preparate după tehnica lui Hanson, sînt de luat în considerație, din același punct de vedere. Extrasele din comerț mai trebuie studiate. O mare dificultate o constituie din acest punct de vedere lipsa testelor. Aceeași incertitudine domnește și în ceea ce privește doza care trebuie întrebuințată.

Substanța proaspătă a fost uneori administrată pînă la 100 g pe zi. Dar asemenea doze sînt întotdeauna inofensive? Marea cantitate de nucleine nu determină ea uricemia și guta, sau litiază urică ?

Doza de glandă uscată întrebuințată, variază de la cîteva centigrame la noul născut, la 1—2 g pe zi.

Problema opoterapiei timice mai prezintă încă multe puncte neclare.

O problemă care ni se pare interesantă de urmărit este de a ști dacă tratamentul timic n-ar putea servi întrucîtva ca alimentație specifică furnizînd nucleinele necesare edificării glandelor genitale, mucoasei uterine și chiar pentru menținerea și formarea țesuturilor la cașectici, debili, bătrîni etc.

TERAPEUTICA ANTITIMICĂ

Această problemă trebuie studiată; mijlocul cel mai sigur îl constituie fără îndoială timectomia totală sau subtotală. Extirpări nu destul de întinse ar putea fi urmate de fenomene de regenerare sau chiar, după cît se pare, de hipertimizare.

Radioterapia intensă și suficient de prelungită poate duce la același rezultat. Se mai poate realiza o terapeutică antitimică întrebuințînd ser timolitic sau timotoxic sau, substanțe provenind din glande antagoniste ca foliculina, adrenalina, sau excitînd una din aceste glande.

Astăzi s-a demonstrat (Selye) că și alte substanțe, ca atropina, morfina, sînt capabile să producă regresarea timusului.

În ceea ce privește circumstanțele în care terapeutica antitimică ar fi utilizabilă, trebuie să cităm în primul rînd marile hipertrofii ale timusului, cazurile în care au avut loc în familie morți subite timice (?) și după cît se pare în acele cazuri de miastenie în care există deseori un timus hiperplazic sau chiar o tumoare timică.

Amintim că anumiți autori au propus timectomia în sindromul Basedow, ceea ce pare paradoxal, avînd în vedere că cu opoterapia timică s-au obținut rezultate favorabile în cursul acestui sindrom și că, în general timusul este considerat un organ antagonist tiroidei.

CONCLUZII

Din cele precedente și cu toate divergențele care mai există în unele puncte de vedere, se desprinde un anumit număr de fapte demne de reținut și care pretind anumite considerații și permit unele concluzii.

Originea epitelială a timusului comună cu cea a paratiroidelor vorbește în favoarea rolului endocrin a acestui organ. Poate că, după cum sugerează Lenart, acest rol este mai important în viața embrionară cînd transformarea limfoidă sau invazia limfocitelor n-a avut încă loc. Dar și mai tîrziu, și poate chiar toată viața, organul ar continua să funcționeze, după tipul endocrin.

Celule de origine epitelială, celule din rețeaua timică, corpusculii Hassall mai sînt prezenți în acest organ și ele prezintă transformări care indică faptul că sînt sediul unui metabolism activ care poate avea însemnătatea sa din punct de vedere endocrin.

H a m m a r semnalează, proliferarea corpusculilor Hassall în timpul infecțiilor și este de părere că aceste formații intervin în fenomenele de apărare a organismului, în formarea de anticorpi. Dar noi credem că posibilitatea unui rol endocrin în sensul cel mai larg al cuvîntului, nu poate fi contestat nici micilor celule timice și de altfel nici ganglionilor limfatici. Micile celule timice ar putea să-și aducă contribuția la activitatea endocrină a timusului în ansamblul său și funcționarea lor ar putea fi influențată de mediul special în care se află (admițînd că este vorba de adevărate limfocite). Dar problema mai este încă destul de neclară.

Celulele de alte tipuri : mastocite, eozinofile, mioide etc. pot fi luate în considerație, dar rolul lor este tot atît de neclar.

Nimic nu ne împiedică să considerăm că celulele rețelei epiteliale a timusului au o secreție internă.

Rolul timusului (stimulent al creșterii, al osificării, al metabolismului calciului, de hidratare a organismului?) ne pare greu de contestat după toate cele spuse în privința efectelor timectomiei, a tratamentului cu glanda sau extrasele ei (timocrescina între altele).

Este vorba de o funcție unică cu manifestări diferite, sau de funcții conexe? Este greu de făcut o afirmație precisă. Am văzut în orice caz că metabolismul calciului și cel al apei sînt în strînsă corelație și se poate spune același lucru despre raportul dintre metabolismul calciului și creștere.

Faptul că s-au putut extrage din organele limfoide (splină) sau limfocite, o substanță hipocalcemiantă, conduce la obligația de a admite că rolul timusului în metabolismul calciului se datorează micilor celule timice.

Poate că același lucru se petrece și în metabolismul fosforului.

Mai rămîne de studiat în ce măsură intervine în metabolismul fosforului și al calciului echilibrul acido-bazic al organismului în raport cu dezintegrarea sau sinteza nucleinelor invocată de L i e s e g a n d. Trebuie admis că timusul intervine în orice caz în metabolismul nucleoproteidelor, chiar dacă numai în calitate de organ de depozit.

Dar trebuie admis că le înmagazinează și le dezintegrează mai mult sau mai puțin.

„Involuția accidentală“ a timusului (și a organelor limfoide sau limfocite) în timpul inaniției, a bolii, a sarcinii, a lactației, regresiunea lui fiziologică la pubertate, trebuie, după noi, să fie privită ca o funcție cu ajutorul căreia marile rezerve de nucleină ale organismului sînt mobilizate pentru nevoi urgente.

Sîntem de aceeași părere cu autorii care admit că timusul intervine, într-un fel sau într-altul, în metabolismul nucleinelor (L i e s e g a n d, D u s t i n). Acest organ intervine, după cum am văzut, în maturația glandelor genitale. Timusul acționează aici, liberînd nucleinele sale, fără ca acest mecanism să excludă stimularea hormonală.

A s h e r a arătat într-adevăr rolul timocrescinei sale, din acest punct de vedere.

Am văzut de altfel că injecțiile de hormon gonadotrop la animalele normale, determină involuția timusului care nu se produce la animalele

castrate, şi că pe de altă parte, injecţiile cu hormon feminin (foliculină) sau masculin (proviron) determină involuţia timusului. Prin intermediul celor din urmă, se pare că organismul cere timusului (şi aparatului limfatic şi limfoid) nucleinele de care are nevoie. Dacă timusul intervine într-adevăr în menţinerea organismului în stare infantilă, sau stimulînd şi accelerînd dezvoltarea în alte ocazii (unele experienţe tind s-o demonstreze), problema mai trebuie însă studiată. Timusul intervine (mai multe experienţe tind s-o dovedească) în lupta împotriva oboselii şi poate că miastenia ar putea fi considerată rezultatul absenţei acestei funcţii, cu toate că raporturile ei cu timusul sînt discutabile şi că alteraţiile găsite în aproape jumătate din cazuri, par mai degrabă hiper-decît hipofuncţionale.

Raporturi strînse există cu siguranţă între timus şi diferite glande endocrine. Tiroida exercită o acţiune excitantă asupra timusului. Glandele genitale şi în special suprarenalele inhibă timusul.

Cu Pende, Katsuma, trebuie să credem că medulara şi corticala păstrează o oarecare independenţă şi după cît se pare, funcţionează cel puţin într-o oarecare măsură, în sensuri antagoniste.

Problema sindroamelor timice la om mai trebuie considerată în studiu, şi cadrul acestor sindroame mai trebuie de acum înainte, precizat. Tulburările de creştere, fragilitatea osoasă, miastenia s-ar putea explica prin patologia timusului. Faptul că aproape în jumătate din cazurile de miastenie nu se găseşte timusul mare de volum, nu este concludent. S-ar putea să existe o miastenie iniţial nervoasă şi alta de origine timică.

Opoterapia timică trebuie în orice caz întrebuinţată în tulburările de creştere şi de asimilaţie, în tulburările osoase în care există un deficit de asimilaţie al calciului, în tulburările de dezvoltare sau regresiune a glandelor genitale, ori de cîte ori există o sărăcire a organismului în nucleine, şi un deficit de hidratare a organismului, şi în special în tratamentul îmbătrînirii.

Se poate asocia acest tratament cu alte substanţe de origine endocrină, în special cu cele care favorizează asimilaţia, de pildă insulina.

Dar este cazul să ne întrebăm dacă tratamentul tiro-timic nu s-ar putea şi el întrebuinţa în anumite cazuri, cele două organe funcţionînd activ din copilărie, cînd funcţiile de creştere şi asimilaţie sînt în plină activitate.

О ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ С ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Первично эпителиальное происхождение вилочковой железы, общее с происхождением околощитовидных желез, говорит в пользу существования эндокринной роли вилочковой железы. Эпителиальные клетки, клетки сети вилочковой железы и гассаловы тельца являются

местом, где происходят превращения, указывающие на существование активного обмена.

Нельзя также отрицать существование эндокринной роли (в широком смысле слова) мелких клеток вилочковой железы. Изучается химический состав вилочковой железы. Поскольку клинические синдромы недостаточно известны, автор излагает сначала результаты, полученные при помощи экспериментальных исследований.

Автор изучает опыты удаления вилочковой железы у разных видов животных и приходит к следующим общим выводам : тимэктомия вызывает замедление роста, которое после некоторого времени исчезает, как и всякое различие между контрольными и оперированными животными. Условия, зависящие от возраста, вида пищевого режима представляют большое значение.

Тимэктомия оказывает также вредное действие на развитие половых желез. Отмечается, кроме того, гипертрофия надпочечников (в особенности мозгового вещества).

Отмечается картина щитовидной железы гипо- или гиперфункции в зависимости от вида животного.

Вилочковая железа влияет также на обмен воды, кальция, углеводов, холестерина и т. д.

Экспериментальная гипертимизация стимулирует рост (тимокресцин Ашера), повышает действие экстракта передней доли гипофиза, задерживает метаморфоз головастиков, но ускоряет развитие мышей и т. д.

Гипертимизация вызывает гипотонию, препятствует развитию явлений мышечного утомления, способствует гидратации, влияет на обмен кальция, фосфора, калия, хлоридов, углеводов, на защитные функции и т. д.

В клинике синдромы, вызываемые вилочковой железой, еще не достаточно уточнены.

По-видимому, гипотимический синдром характеризуется олигофренией, припадками эпилепсии или тетании, астенией, расстройствами ходьбы, задержкой роста, костными изменениями, близкими к рахиту, кахексией. Предгрудинная тупость может смениться звучностью.

Франкетти описывает гипотимическую конституцию : дети имеют одутловатый вид, их жировая ткань обильна, но мягка, кожные покровы бледны, дети безразлично относятся к окружающему, их развитие в отношение движений и окостенение происходит поздно, их скелет более грубый.

Status thymicus характеризуется наличием большой вилочковой железы у детей цветущего вида, но в то же время болезненных, толстых, бледных, предрасположенных к кожным или анафилктическим осложнениям, к рахиту.

Дети низкорослые, в то время как подростки и взрослые высокого роста.

У мужчин обычно наблюдается женское телосложение, а у женщин отмечается запоздание полового созревания, узкий таз, слабое развитие

молочных желез, мышечная и сердечная астения, склонность к ваготонии.

Описывается то, что было названо тимической смертью.

Отмечается частота гиперплазий и даже опухолей вилочковой железы при миастении.

Исследуются соотношения вилочковой железы и других эндокринных желез и отмечается, что щитовидная железа оказывает возбуждающее действие на вилочковую железу, что половые железы и надпочечники имеют антагонистическое действие и что вилочковая железа, по-видимому, способствует развитию половых желез.

Применение препаратов вилочковой железы показано при расстройствах роста и расстройствах ассимиляции вообще, главным образом ассимиляции кальция при расстройствах развития или регрессии половых желез при нуклеиновом обеднении организма при неправильностях гидратации или при лечении старости.

Терапия препаратами вилочковой железы может сочетаться при некоторых обстоятельствах с терапией инсулином или с препаратами щитовидной железы.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES SUR LE THYMUS AU POINT DE VUE ENDOCRINOLOGIQUE

RÉSUMÉ

L'origine primitivement épithéliale du thymus, commune avec celle des parathyroïdes, plaide en faveur du rôle endocrinien de cet organe. Les cellules épithéliales, les cellules du réseau thymique, les corpuscules de Hassal sont le siège de certaines transformations qui indiquent un métabolisme actif.

Le rôle endocrinien, dans l'acception large du mot, ne pourrait être contesté ni aux petites cellules thymiques. Les auteurs étudient la composition chimique du thymus. Les syndromes cliniques étant insuffisamment connus, les auteurs exposent les résultats obtenus par des recherches expérimentales.

Ils étudient les expériences de thymectomie, suivant les espèces, et tirent des conclusions générales : la thymectomie détermine un relentissement de la croissance, qui disparait après un certain laps de temps, ce qui supprime toute différence entre les témoins et les animaux opérés. Les conditions ayant trait à l'âge, à l'espèce, au régime alimentaire ont une grande importance.

La thymectomie a également une influence nocive sur le développement des glandes génitales. La surrénale (surtout la médullaire) est hypertrophiée.

La thyroïde revêt un aspect variable, hypo- ou hyperfonctionnel, suivant l'espèce.

Le thymus influence aussi le métabolisme hydrique, calcique, glucidique, du cholestérol, etc.

L'hyperthymisation expérimentale stimule, en général, la croissance (thymocrescine d'Ascher), intensifie l'action de l'extrait antéhypophysaire, arrête la métamorphose des têtards, mais accélère l'évolution des souris, etc.

L'hyperthymisation produit aussi une hypotension, s'oppose au phénomène de fatigue musculaire, a un rôle hydratant, influence le métabolisme du Ca, du P, du W, des chlorures, des glucides, les fonctions de défense, etc.

Les syndromes thymiques ne sont jusqu'à présent que très peu précisés dans la clinique humaine.

Il semble que le syndrome hypothymique se caractériserait par : une oligophrénie, des accès épileptiques ou de tétanie, de l'asthénie, des troubles de la marche, un arrêt de la croissance, des modifications osseuses proches du rachitisme, une cachexie. La matité présternale serait remplacée par la sonorité.

Franchetti décrit la constitution hypothymique :
les enfants ont un aspect empâté, le tissu adipeux est abondant, mais mou, les téguments sont pâles ; ils sont indifférents ; le développement moteur et l'ossification ont lieu tardivement, le squelette est plus grossier.

Le status thymicus serait caractérisé par la présence d'un grand thymus chez les enfants à aspect florissant et en même temps morbide, gras, pâles, prédisposés aux accidents cutanés ou anaphylactiques, au rachitisme.

Les enfants sont brachymorphiques, tandis que les adolescents et les adultes sont dolichomorphiques.

Pour le sexe masculin, c'est une constitution féminine qui serait coutumière ; pour les femmes seraient caractéristiques une puberté tardive, le bassin étroit, les mamelles peu développées, une asthénie musculaire et cardiaque, une tendance à la vagotonie.

L'auteur décrit ce qu'on a appelé la mort thymique.

Il montre la fréquence des hyperplasies thymiques ou même des tumeurs thymiques dans la myasthénie.

Il étudie les corrélations entre le thymus et les autres glandes endocrines et montre que la thyroïde exerce une action excitante sur le thymus ; les glandes génitales et les glandes surrénales ont une action antagoniste ; le thymus favoriserait le développement des glandes génitales.

L'opothérapie thymique est indiquée dans les troubles de croissance et d'assimilation en général, et notamment d'assimilation du calcium, dans les troubles de développement ou régression des glandes sexuelles, lors d'une carence de l'organisme en nucléines, lors d'un défaut d'hydratation ou dans le traitement de la vieillesse.

L'opothérapie thymique pourrait s'associer, dans certaines conditions, à l'insuline ou à l'opothérapie thyroïdienne.

CERCETĂRI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

ASUPRA CÎTORVA EXPERIENȚE DE TIMECTOMIE. CONSIDERAȚII ASUPRA CORELAȚIILOR TIMO-GENITALE *

Consecințele timectomiei au făcut obiectul mai multor lucrări interesante între care vom cita pe cele ale lui Ghica, Basch, Matti, Soli, Pighini, Parisot și Richard etc.

Din ansamblul acestor lucrări rezultă un număr de fapte importante și anume:

Această operație determină o încetinire a creșterii cu atît mai semnificativă cu cît a fost practicată la un animal mai tînăr. Se produce de asemenea o tulburare a calcificării oaselor, care poate merge, la unele specii cel puțin, pînă la constituirea unor leziuni amintind pe cele rahitice.

Se observă, în sfîrșit, tulburări ale diferitelor organe cum ar fi: gonadele, splina, suprarenalele, măduva osoasă, tiroida etc. Dar multe din fenomenele care urmează extirpării timusului merită să fie încă analizate și interpretate.

Ne-am propus să studiem funcțiile acestei glande în mod aprofundat. Am efectuat, în acest scop, experiența de timectomie. Comunicăm în această lucrare primele rezultate.

Dacă comparăm creșterea ponderală a animalelor etimizate, se constată că în afară de seria a 2-a, s-a produs o creștere mai mică, față de martorul neoperat.

În prima serie, martorul operat, dar al cărui timus nu a fost extirpat, a crescut mai puțin decît la animalele etimizate. Trebuie deci să fim rezervați în ceea ce privește concluziile ce ar decurge din studiul acestei serii.

În a 2-a serie, unul din animalele etimizate a crescut în mod egal cu martorul operat, iar un altul a avut în cele din urmă aceeași greutate cu animalul neoperat. Această serie nu duce la o concluzie pozitivă.

În a 3-a serie, cele două animale etimizate au crescut mai puțin decît martorii. Dar diferența în raport cu martorul operat nu este mare.

* În colaborare cu M. Derevici. Publicat în Bull. Soc. roum. neurol. psychiatr. psychol, endocr., 1927, nr. 3.

Experienţe pe şobolani

Greutatea (g)

Şobolani albinoşi în vîrstă de 2 luni	Iniţială	13. VII.	18. VII.	30. VII.	10. VIII.	15. VIII.	19. VIII.	29. IX.
Primul etimizat la 22.VI.	47	20	61,7	80,8	117	121,2	153,5	197
Al 2-lea etimizat la 22.VI.	47	55,3	55,3	72,3	95,7	110,6	123	153
Al 3-lea etimizat la 22.VI.	43	46,3	65	88,3	123,2	134,5	167	174
Martor operat 22.VI.	24	22,7	31,8	45,4	72	76,2	93,4	126
Martor neoperat 22.VI.	30	63,3	103	166,6	166,6	173,3	217	266
Şobolani cenuşii în vîrstă de o lună	Iniţială	18. VII.	30. VII.	10. VIII	15. VIII.			
Primul etimizat la 14.VII.	20	25	45	110	135			
Al 2-lea etimizat la 14.VII.	26	19	69,2	134,6	157			
Martor operat 14.VII.	21	33	71,8	147	157			
Martor neoperat 14.VII.	18	33	56	105,5	135			

Şobolani cenuşii de 25 zile	Iniţială	18.VII.	30.VII.	10.VIII.	15.VIII.
Primul etimizat la 13.VII.	18	22	55	111	138
Al 2-lea etimizat la 14.VII.	19	26	47	102	140
Martor operat la 14.VII.	20	35	49	105	146
Martor neoperat la 14.VII.	18	39	67	128	173
Şobolani cenuşii în vîrstă de 14 zile					
Primul etimizat la 14.VII.	12	41	50	58	41
Al 2-lea etimizat la 14.VII.	13	38	30	69,2	107,6
Al 3-lea etimizat la 14.VII.	12	41	41,6	150	208
Martor operat la 14.VII.	10	60	50	160	240
Martor neoperat la 14.VII.	12	42	91,6	176	235

Rezultatul cel mai net a fost observat în seria a 4-a, unde creşterea ponderală a etimizaţilor, mai ales a primilor doi a fost mult mai mică decît a celor doi martori; din contră creşterea martorului operat a fost cea mai marcată.

Experiențele noastre pe șobolani confirmă în orice caz rezultatele lui Pighini, care a observat că efectele extirpării timusului sînt cu atît mai evidente cu cît extirparea a avut loc la o vîrstă mai tînără.

Din aceste trei serii de experiențe rezultă că iepurii tineri etimizați au crescut în greutate mai puțin decît martorii. Dar diferența a fost puțin importantă, la animalele din seria a doua. A fost din contră evidentă în prima față de martorul operat.

Experiențe pe iepuri

Prima serie Animale tinere (6 săpt.)	Greut. inițială 19.VI.	Creștere ponderală %					
		13.VII.	30.VII.	10.VIII.	15.VIII.	23.VIII.	5.IX.
Etimizat	220	95	203	311	362	395	529
Martor operat	216	111	257	402	465	585	mort
Martor neoperat	180	195	298	320	362	mort	
A 2-a serie	20.VI.	13.VII.	30.VII.	10.VIII.	15.VIII.	23.VIII.	5.IX.
Etimizat	163	123	248	400	449	587	760
Martor operat	182	134	280	403	490	598	764
A 3-a serie	21.VI.						
Etimizat	262	82	141	239	263	340	460
Martor neoperat	236	96	180	270	294	376	513

Experiențe pe pisici

	Greut. inițială 18.VI.	Creștere ponderală %		
		15.VII.	25,VII.	5.VIII.
Pisică operată (mascul)	333	35	43	46
„ „ (femelă)	261	49	49	57
Martor neoperat	270	107	203	250

Martorul neoperat din prima serie a crescut întîi mai repede în greutate decît primii dar apoi creșterea lui s-a încetinit și a murit de o boală asupra căreia nu este locul să insistăm aici.

Dozarea calciului seric practicată la femela etimizată a arătat o creștere foarte importantă a acestui element în raport cu martorul 0,34 mg.

În afară de aceasta, cele două animale operate au prezentat o conjunctivită rebelă; plăgile operatorii au supurat. Starea generală a fost proastă, perii puțin abundenți.

Animalele au fost sacrificate la 25 iulie.

Iată greutatea diferitelor organe (g):

Operați

Organe	Mascul	Femelă	Martor
Ficat	17,5	23	36
Inimă	2,5	3	3
Timus	—	—	1,5
Plămîn	4	5	6
Splină	1	1	2
Pancreas	2,5	2	3
Rinichi	4,5	6	7
Suprarenale	0,25	0,13	0,50
Testicule	0,09	—	0,50
Ovare	—	0,14	—
Tiroidă	0,11	0,07	0,25
Hipofiză	0,02	—	—
Creier	19	17	23

Creșterea ponderală a celor două pisici etimizate a fost mult mai mică decît a martorului. Din păcate în această serie nu am avut un martor operat (dar neetimizat).

Mai trebuie să adăugăm că animalele etimizate arată în general o calcificare osoasă mai puțin importantă cum se poate constata pe radiografii.

Examenul organelor la pisici a arătat o oprire în dezvoltare foarte importantă pentru unele din ele: splină, suprarenale, testicul, tiroidă.

Ne propunem să revenim ulterior asupra examenului histologic și chimic al organelor și umorilor animalelor etimizate ca și asupra corelațiilor dintre timus și celelalte glande endocrine.

Nu am vrea să terminăm această comunicare fără a ne arăta punctul de vedere asupra corelațiilor timo-genitale, ce au devenit incontestabile în urma cercetărilor lui Soli, Pighini, Noel Paton etc.

Lucien, Parisot și Richard, în excelentul lor capitol asupra timusului[1]) se exprimă astfel:

„Corelațiile fiziologice între timus și glandele genitale apar ca fiind neîndoielnice cu toate că nu putem încă preciza condițiile și cauzele profunde ale acestui fenomen".

Deoarece admitem ca și Pighini și autorii mai sus-citați că timusul are un rol important în metabolismul nucleinelor, credem că și explicația corelațiilor timo-genitale trebuie căutată în necesitatea de nucleine a glandelor sexuale și a aparatului de reproducere în general.

---

[1]) Traité d'endocrinologie, vol. 2, Paris, 1927.

Credem că putem aplica la raporturile timo-genitale ceea ce unul din noi a numit „legea cererii și a ofertei" în endocrinologie și biologie.

Unele organe determină pe calea hormonilor producerea de către alte organe, mai ales glandulare, a substanțelor de care au nevoie pentru funcționare.

Este mecanismul „curierilor chimici" ai autorilor englezi. În acest mod glandele genitale influențează timusul prin produșii lor de secreție care la rîndul său cedează nucleinele sale pentru edificarea spermatozoizilor, ovulelor și mai mult încă, pentru proliferarea mucoasei (și a musculaturii) organelor genitale feminine necesare nidației și însăși dezvoltării embrionului.

În acest mod ne pare că mecanismul relațiilor timo-genitale devine ușor de înțeles.

Această comunicare nu are alte pretenții decît de a fi expus rezultatul primelor noastre experiențe asupra timectomiei (pe care ne propunem să le continuăm).

Problema în general mai cere multe cercetări și nu ignorăm faptul că timectomia completă este destul de dificilă, ținînd seama de existența țesutului timic diseminat. Pînă la ce punct acest țesut poate înlocui corpul principal al timusului? Există mai multe grade de insuficiență timică? Se poate aplica timusului legea „tot sau nimic"?

Acestea nu sînt decît o parte din problemele pe care ne propunem să le cercetăm ulterior.

ОПЫТЫ УДАЛЕНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ О СООТНОШЕНИЯХ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор приводит результаты ряда опытов, проведенных на крысах-альбиносах, серых крысах, кроликах и кошках. Несмотря на то, что не все группы этих животных дали убедительные результаты, представляется все же вероятным, что удаление вилочковой железы замедляет рост. Автор подтверждает мнение Пигини, который считает, что, чем моложе животное, подвергнутое вмешательству, тем более выражено замедление роста.

Исследование кошек, подвергнутых удалению вилочковой железы, показало задержку в развитии ряда органов — селезенки, щитовидной железы, надпочечников, семенников, а также декальцификацию костей.

В конце работы приводятся некоторые соображения о соотношениях вилочковой железы и половых желез с точки зрения обмена нуклеопротеинов.

QUELQUES EXPÉRIENCES DE THYMECTOMIE CONSIDÉRATIONS SUR LES CORRÉLATIONS THYMO-GÉNITALES

RÉSUMÉ

L'auteur expose les résultats de quelques séries d'expériences faites sur des rats albinos, des rats gris, des lapins et des chats. Bien que tous les lots n'aient pas tous donné des résultats concluants, il semblerait que la thymectomie ralentisse la croissance. L'auteur confirme l'opinion de Pighini, selon lequel ce ralentissement est d'autant plus net que l'animal soumis à l'intervention est plus jeune.

L'examen des chats ayant subi la thymectomie a mis en évidence l'arrêt du développement d'organes tels que la rate, les surrénales, le testicule, la thyroïde, ainsi qu'une décalcification osseuse.

Le travail se termine par des considérations sur les rapports thymo-génitaux considérés à travers le prisme du métabolisme des nucléo-protéines.

STUDIUL MORFOLOGIC AL SISTEMULUI ENDOCRIN LA IEPURI ETIMIZAȚI*

Ca și epifiza, și cel puțin pentru tot atîtea motive, timusul este privit de unii autori ca o glandă a copilăriei și poate chiar credem noi, a vieții fetale.

Pentru stabilirea rolului endocrin al timusului, s-au făcut numeroase cercetări care au dus la rezultate contradictorii.

Tehnica timectomiei este de altfel destul de dificilă la unele specii, iar radiația timusului nu dă întotdeauna rezultatele dorite. Pe de altă parte, timusul are o structură mixtă fiind format din elemente epiteloide și limfoide și este greu de stabilit rolul endocrin al fiecărui țesut în parte. În ceea ce privește componenta limfoidă, este mai mult decît probabil că extirparea sau distrugerea ei va determina o reacție compensatoare în alt organ limfoid, corectîndu-se astfel insuficiența limfoidă. Rolul țesutului epiteloid, pe de altă parte, nu ar putea fi studiat decît în viața intrauterină, înainte de migrarea elementelor limfoide.

Modificările timusului în raport cu vîrsta, sau în diferite sindroame endocrine, bogăția lui în nucleo-proteine, ca și acțiunea extractelor timice, verificate cel puțin în creștere, nu lasă nici o îndoială asupra faptului că este un organ endocrin, acțiunea lui rămînînd să mai fie însă cercetată și adîncită.

Cu rezervele semnalate mai sus, trebuie să privim orice cercetări în această direcție, inclusiv cele ale lui Reinhardt, Marx și Evans (6), care experimentînd pe șobolani hipofizectomizați și etimizați, sau numai etimizați, au conchis că timusul nu joacă nici un rol în dezvoltarea somatică.

În experiențe anterioare, am cercetat modificările survenite în organism după reducerea parțială a țesutului limfoid (insuficiența timosplenică). În cercetările prezentate, am reluat studiul insuficienței timice la iepuri. La grupul de animale martore, s-a făcut numai rezecția primei porțiuni a sternului, fără a se ridica timusul.

---

* În colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu, Publicat în Studii și cercetări de endocrinologie, 1952, t. III, nr. 1—2, p. 88.

Timectomia a fost făcută la iepuri tineri, femele și masculi, cu greutatea între 350 și 450 g. Animalele timectomizate au fost sacrificate după 45 de zile de la intervenţia operatoare. În acelaşi timp, au fost sacrificaţi şi martorii care au suferit şocul operator. Organele au fost cîntărite şi studiate microscopic.

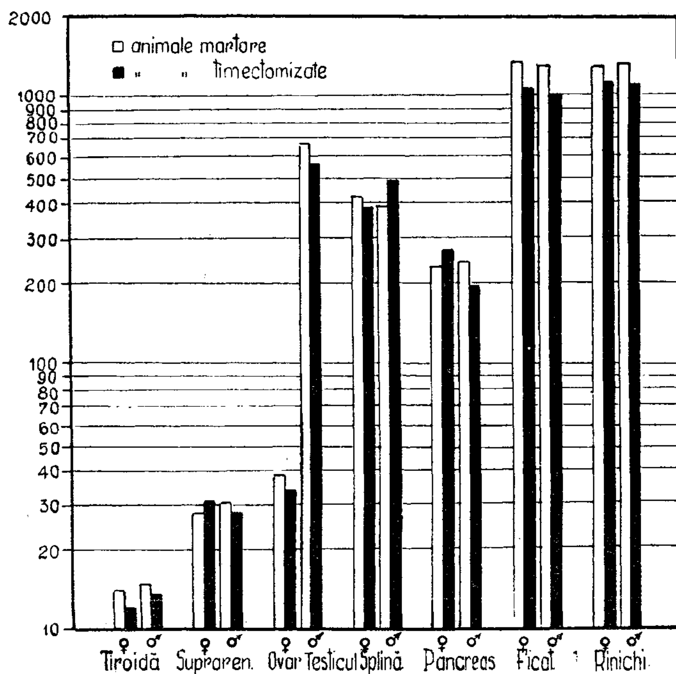


Fig. 1

În ceea ce privește greutățile animalelor, s-au observat ușoare modificări după sex. Astfel, la femelele etimizate, creşterea medie a fost de 37,8%, iar a martorilor numai de 28,1%, pe cînd la masculii etimizaţi, creşterea medie a greutăţii a fost de 42,8% şi a martorilor de 63,6%. După aceste date, greutatea la femele ne apare influențată de timectomie, la unele animale observîndu-se chiar o creștere ponderală, pe cînd la masculi, greutatea, comparativ cu a martorilor, este net scăzută.

În ceea ce privește modificările ponderale ale diferitelor organe recoltate, se observă că media greutăţii lor, atît absolute, cît și procentuale, este inferioară în general la animalele timectomizate, față de martori. Aceste scăderi se observă atît la animalele femele, cît și la masculi, cu excepția suprarenalei și a pancreasului, a căror greutate este mai mare la femelele etimizate față de martorii de același sex și a splinei care este crescută la masculii etimizați față de martorii respectivi (fig. 1).

Studiul microscopic al diferitelor organe arată deosebiri mai mult de tip funcțional; din aceste motive, pentru a avea concluzii obiective, am calculat procentele diferitelor tipuri celulare, raportul dintre celulele secretoare și excretoare, dimensiunile diferitelor celule, foliculi, regiuni din glandă etc. însoțindu-le de o descriere sumară a modificărilor histologice.

Hipofiza. La martorii femele, lobul anterior al hipofizei este format din celule de tip principal, mici (între 8 și 12 microni), cu protoplasmă puțină, intens granulată și nuclei mari, pînă la 7,5 microni, bogați în cromatină. În mod frecvent, se întîlnesc zone de proliferare masivă, grămezi nucleare fără protoplasmă diferențială. De asemenea, relativ deseori se observă celule principale de tip involuat. Eozinofilele, numeroase, sînt mici (9—15 microni), au protoplasma fin granulată și sînt deseori binucleate. Cianofilele sînt excepțional de rare. În zona periferică, se întîlnesc destul de rar celule cromofobe mari, uneori vacuolate.

Lobul intermediar este format din celule cu granulații bazofile. În acest lob, se observă rari foliculi cu coloid.

Lobul posterior este format din țesut fibrilar lax, cu numeroase spații clare. Celulele nevroglice sînt în mod predominant mici. Blocurile de coloid sînt rare.

La martorii masculi, aspectul este mult asemănător, cu mici diferențe privind proporția diferitelor tipuri celulare din lobul anterior.

La animalele etimizate, proporția celulelor de tip principal este mai mică decît la animalele întregi. Zonele de proliferare sînt de asemenea mai puține. Proporția de eozinofile este ușor crescută, celulele sînt mai mari și mai intens granulate, întîlnindu-se în schimb forme hipercromatice. De semnalat în zona periferică prezența a numeroase cromofobe mari, cu nuclei bogați în cromatină și protoplasmă palidă, fin granulată, avînd rareori o tendință la vacuolizare. Aceste celule apar ca elemente active. Cianofilele sînt mai numeroase la femele. În lobul intermediar și posterior, nu sînt modificări aparente. Ca și la martori, deosebirile între sexe apar numai în raport cu proporția diferitelor tipuri celulare. Comparînd aceste proporții, ca și stadiul funcțional al celulelor, găsim următoarele:

Celule

Lot	Principale		Eozinofile		Cianofile		Cromofobe	
	Stadiu funcțional							
	Active	Involuate	Active	Involuate	Active	Involuate	Active	Vacuolate
Fem. martore	64	5	26	1	1,2	0	1,5	1,3
Fem. etimizate	47,4	2	32,6	2	3	0	12	1
Masc. martori	65	4	26	1	1,5	0	2	0,5
Masc. etimizați	53,8	3	29,2	3	1,5	0,5	8	1

Comparînd raportul dintre celulele active și involuate la animalele întregi, întîlnim o proporție mai mare de celule involuate de tip prin-

cipal, pe cînd la animalele etimizate este o proporție mai mare de celule involuate de tip eozinofil.

Tiroidele. La iepurii normali, tineri, tiroidele au un aspect hiperfuncțional. Foliculii sînt mici și conțin un coloid de densitate medie, cu numeroase vacuole de resorbție. Celulele tiroidiene sînt proeminent prismatice și au protoplasma granulată, uneori vacuolată perinuclear. Nucleii sînt rotunzi și au cromatina pulverulentă. În mod frecvent se întîlnesc zone de proliferare ale peretului folicular. Țesutul glandular interfolicular este bine dezvoltat și format din celule asemănătoare celor foliculare. Spre deosebire de femele, la masculi aspectul tiroidei este mai puțin activ, foliculii fiind mai mari și proporția celulelor prismatice mai puțin însemnată.

La animalele etimizate, tiroida are tendința la repaus. Foliculii sînt mai mari, coloidul mai dens, vacuolele de resorbție fiind totuși numeroase. Celulele tiroidiene sînt predominant cubice sau de tip endoteliform, cu tendință de vacuolizare. Nucleii sînt mai mici, frecvent intens cromatici. Zonele de proliferare sînt excepționale. Țesutul glandular interfolicular este mult mai redus. La masculi, aspectul de repaus este mai puțin manifest.

Lot	Foliculi		Coloid		Celule %		
	Dimensiuni (media microni)	Cîmp de variație	Densitatea	Vacuol Resorb.	< 4,5 μ	4,5 = 9 μ	> 9 μ
Fem. întregi	28,2	15—105	medie	+++	2	22	76
Fem. etimizate	40,8	15—150	medie	+++	20	34	46
Masc. întregi	32,5	15—105	crescut	++	8	27	65
Masc. etimizați	35.2	15—120	medie	++	11	31	58

Paratiroidele. La animalele întregi, ele au un aspect uniform, fiind formate din celule mici, de 9—12 microni, cu protoplasma întunecată, granulată și nuclei cu cromatina pulverulentă, mare parte fiind binucleolați. În zona periferică se întîlnesc, într-un număr relativ redus celule cu protoplasma clară. La masculi, aspectul este asemănător, numărul celulelor clare fiind mai ridicat.

La femelele etimizate, paratiroidele sînt formate predominant din celule clare, mari, pînă la 18 microni, multe cu tendință la vacuolizare. Acest aspect este mai puțin pronunțat la animalele mascule. Proporția celor două tipuri celulare este următoarea :

Lot	Celule întunecate %	Celule clare %
Femele întregi	81,8	18,2
Femele etimizate	33,5	66,5
Masculi întregi	76,6	23,4
Masculi etimizați	59,8	40,2

Suprarenalele. La femelele normale, glomerulara este relativ îngustă și conține în regiunea externă frecvente celule de tip spongiocitar, celulele granulate fiind întîlnite mai ales în zona de proliferare dintre glomerulară și fasciculată. Fasciculata este formată din cordoane de celule fin alveolizate, de dimensiuni relativ mici, între 12 și 18 microni, atingînd numai excepțional dimensiuni mai mari. Reticulara conține celule mici, în mare parte cu tendință la alveolizare. La martorii masculi, aspectul suprarenalei este asemănător. Alveolizarea glomerularei este mai puțin manifestă, alveolizarea celulelor reticulare fiind mai accentuată.

Femelele etimizate au corticala mai largă, zona glomerulară fiind îndeosebi foarte dezvoltată și formată exclusiv din celule intens granulate, cu zone de intensă proliferare. Fasciculata este formată din celule mari, pînă la 30 microni, intens alveolizate, avînd nucleii cu cromatina periferică, uni- sau binucleolați. În mod excepțional, se întîlnesc celule cu tendința la balonizare și picnoză nucleară. Într-o proporție relativ însemnată se întîlnesc celule întunecate, de tip excretor. Celulele reticularei sînt aproape în totalitate de tip spongiocitar. La masculi timectomizați, glomerulara și fasciculata au un aspect apropiat de cel întîlnit la femele, glomerulara este însă mai îngustă și în reticulară, alveolizarea celulelor este mai puțin accentuată.

Lot	Glomerulară		Fasciculată		Reticulară	
	Inălțimea medie μ	Spongiocite %	Inălțimea medie μ	Spongiocite întunecate	Inălțimea medie μ	Spongiocite : celule granulare
Fem. întregi	180	18,5	350	22 : 1	280	3,3 : 1
Fem. etimizate	180	0,2	420	11 : 1	255	14,2 : 1
Masc. întregi	80	8,4	300	19 : 1	300	8,5 : 1
Masc. etimizați	140	0,5	350	14 : 1	220	4,8 : 1

Pentru a putea compara activitatea corticosuprarenalei la animalele întregi și la cele operate, în afara dimensiunilor diferitelor zone, s-a calculat și raportul dintre celulele secretorii (sudanofile) și excretorii (întunecate), raport prin care se poate urmări mai ușor activitatea glandei. Prin acest raport, credem că se poate stabili dacă este vorba de o mărire a elementelor sudanofile printr-un blocaj al excreției, sau printr-o creștere a secreției.

	Celule secretorii	Celule excretorii
Femele întregi	59,2	40,8
Femele etimizate	76,5	23,5
Masculi întregi	63,4	36,6
Masculi etimizați	71,2	28,8

Celulele de tip spongiocitar sînt excepțional de rare în glomerulara animalelor etimizate. În fasciculată, raportul dintre celulele secretorii

și excretorii este mai mic la aceste animale, ceea ce ar traduce un proces de excreție mai activ decît la martori. În reticulară, raportul dintre spongiocite și celulele glandulare este foarte ridicat la femelele etimizate și scăzut la masculii care au suferit aceeași intervenție operatorie.

În ceea ce privește *medulosuprarenala*, nu sînt deosebiri manifeste între animalele de sexe diferite. La iepurii etimizați, se observă totuși o tendință la scădere a numărului celulelor excretoare.

Ovarele. La animalele martore, pe suprafața de secțiune apar un număr de 6—8 foliculi mari, în diferite stadii de maturație, în zona corticală observîndu-se numai foliculi primordiali. Foliculii atrezici sînt puțin numeroși, în medie 1—2. Țesutul interstițial este format în zona periferică din elemente predominant conjunctive, în rest din celulele de tip epiteloid, mici, de multe ori cu protoplasma nediferențiată și fără limite celulare (cordoane sincițiale). În zona centrală, ca și în jurul foliculilor pe cale de maturație, se întîlnesc cordoane de celule mari, cu granulații lipidice și nuclei cu tendință la omogenizare. Destul de des se observă capilare limfatice cu plasmă vacuolată.

La femelele timectomizate, foliculii pe cale de maturație sînt mai numeroși; de asemenea, formele de atrezie. Pe suprafața de secțiune sînt vizibili 7—10 foliculi mari și 1—3 corpi atrezici. Încărcarea lipidică a celulelor tecale și granulare este mai evidentă. Țesutul interstițial este mai redus, îndeosebi în zona corticală, în zona medulară întîlnindu-se insule mai numeroase de celule cu granulații lipidice.

Testiculul. La iepurii martori, acesta este format din tubi seminali mici, cu diametrul în medie de 60 microni. Elementele seminale merg numai pînă la gradul de spermatocit. Numărul mitozelor este scăzut. Țesutul interstițial este relativ redus, celulele interstițiale formînd mici insule de 4—10 celule, cu protoplasma granuloasă slab eozinofilă, excepțional vacuolată și cu nuclei polimorfi de cele mai multe ori cu nucleol vizibil.

La masculii timectomizați, aspectul este mult asemănător. De remarcat totuși o tendință la vacuolizare a elementelor germinale: spermatogonii și spermatocite. Țesutul interstițial este de asemenea mai puțin dezvoltat, insulele celulare fiind mai mici.

Splina. În perioada cînd au fost sacrificate animalele, raportul dintre pulpa albă și pulpa roșie a fost aproximativ egal cu acela al martorilor. Același raport este păstrat la femelele timectomizate, observîndu-se o ușoară proliferare a elementelor limfoide. Spre deosebire de martori, la masculii timectomizați pulpa albă este predominantă, proliferarea elementelor limfoide fiind mai accentuată.

Pancreasul. La animalele martore, celulele acinoase conțin un număr însemnat de granulații de zimogen. Rare celule au tendința la coloidizare. La animalele etimizate se remarcă o tendință la pierderea granulațiilor de zimogen, celulele acinoase fiind în mare parte încărcate cu granulații bazofile.

În ceea ce privește insulele Langerhans, la martori ele sînt formate din celule mici, intens granulate, ușor eozinofile, cu nuclei activi uni-

sau binucleolați. La animalele etimizate, insulele au în general același aspect; se întîlnesc însă printre celule forme epuizate (tipul excretor), cu coloidizare protoplasmatică și omogenizare nucleară. Nu sînt deosebiri semnficative după sex.

Ficatul. De menționat la animalele timectomizate, față de martorii normali, o tendință la pierderea granulațiilor celulare, cu o paralelă încărcare lipidică. Acest aspect a fost întîlnit aproape la toate animalele și merită să fie semnalat și adîncit prin cercetări histochimice.

În concluzie, timectomia la iepuri determină modificări morfologice în diferite glande endocrine și organe. Aceste modificări sînt deosebite după sex. Astfel, la animalele femele, greutatea corporală nu este mult modificată, înregistrîndu-se chiar o tendință la creștere. În hipofiză, se observă o scădere a celulelor principale, cu o creștere paralelă a cromofobelor mari. În ceea ce privește eozinofilele, numărul lor este ușor crescut, observîndu-se însă și o creștere a formelor de involuție. Glanda tiroidă are, comparativ cu glanda martoră, un aspect de repaus, pe cînd paratiroidele iau un aspect hiperfuncțional. În corticosuprarenală, se observă o stimulare a zonei proliferative a glomerularei și o creștere a dimensiunilor spongiocitelor din fasciculată. Nu este însă vorba de o blocare a secreției, numărul celulelor excretorii fiind destul de crescut. În reticulară, se remarcă o alveolizare mai intensă față de martori. În medulosuprarenală, procentul celulelor de tip excretor este mai scăzut. În ceea ce privește modificările întîlnite la ovare, nu se pot trage concluzii, ne avînd secțiuni seriate. Totuși, se poate spune că există o tendință la scăderea țesutului interstițial din zona corticală și o ușoară stimulare a maturației foliculare. În splină, deosebirile sînt destul de mici. În pancreas, ca și în ficat, modificările întîlnite la cele două sexe sînt asemănătoare, și anume, tendința la scăderea granulațiilor de zimogen și tendința la o încărcare lipidică a ficatului.

La masculi, scăderea în greutate este destul de netă. În hipofiză, modificările sînt asemănătoare celor întîlnite la femele, dar sînt mai puțin pronunțate. La fel pentru tiroidă, paratiroide, suprarenale. În testicul se remarcă o tendință la involuție a elementelor germinative și a celulelor interstițiale. Spre deosebire de femele, în splina masculilor se găsesc procese active de proliferare limfoidă (probabil de compensație).

Aceste rezultate confirmă în parte cercetările făcute de alți autori, iar în parte le infirmă. Confirmă observațiile celor mai mulți cercetători, printre care și cele recente ale lui Comșa, după care, la animalele impubere, timectomia produce o oprire în creștere; sînt diferite în același timp rezultatele obținute pe 3 șobolani de Evans și colaboratori. Confirmă de asemenea rezultatele obținute de Lentini pe ciini, în ceea ce privește modificările hipofizare, și anume: creșterea care au găsit scăderi în greutatea și funcția tiroidei. În ceea ce privește numărului eozinofilelor, dar nu și interpretarea dată de autor. De asemenea, cercetările lui Bomscov, Lucien și Parisot și alții, corelația timo-paratiroidiană, cercetările noastre confirmă ipoteza susținută de Uhlenhuth și contestată de alții, asupra unui antago-

nism timo-paratiroidian. Autorul a obținut o agravare a tetaniei după administrarea extractelor de timus; or, în observațiile noastre, atimia este însoțită de o creștere a funcției paratiroidiene. Este cazul să amintim, tot aici, că unul din noi (C. I. Parhon) a obținut rezultate remarcabile prin administrarea extractelor de timus în hiperfuncția paratiroidiană. În ceea ce privește suprarenalele, Matti ca și Bomscov au observat aceeași hiperplazie la ciinii și cobaii etimizați. Mai puțin concordante sînt rezultatele asupra gonadelor, unii autori obținînd involuția, iar alții hipertrofia glandelor sexuale. La fel pentru celelalte organe.

Experiențele noastre, în afara confirmării unor serii de cercetări anterioare, printr-o investigare mai amănunțită a funcțiilor glandulare aduc ca un fapt nou deosebirile observate în raport cu sexul. Aceste deosebiri nu privesc numai intensitatea proceselor, care sînt mai accentuate la femele față de masculi, dar și specificitatea în raport cu răspunsul gonadelor. Gonada masculină este inhibată, pe cînd gonada feminină apare mai degrabă stimulată. Aceasta ar putea explica și răspunsul diferit al greutății corporale. De asemenea, la masculi, hipertrofia de compensație a splinei este netă, pe cînd la femele ea este abia schițată, probabil prin funcțiunile deosebite în raport cu sexul ale corticosuprarenalei, la femele suprarenala fiind în general mai activă și inhibînd poate hipertrofia splinei. Această stimulare limfoidă ar putea explica pe de altă parte și faptul că la masculi modificările au fost mai puțin accentuate față de femele. Aceste răspunsuri, deosebite după sex, ridică problema dacă timusul, ca și epifiza, nu acționează deosebit asupra țesutului androgen și estrogen, cu alte cuvinte dacă timusul nu este un stimulator îndeosebi al țesutului androgen. Aceasta ar explica în experiențele noastre lipsa de reacție a zonei reticulare din suprarenală la masculi, inhibiția țesutului interstițial al testiculului și fenomenele de degenerescență ale celulelor germinale. De asemenea, acțiunea favorabilă a extractelor timice în tratamentul infantilismului sexual la băieți.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У КРОЛИКОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Автор изучает эффект удаления вилочковой железы у кроликов самцов и самок.

Как весовые, так и морфологические изменения различных эндокринных желез и органов показывают зависимость этих изменений от пола.

Вес самок не изменялся, в то время как вес самцов снижался.

Гистологическое исследование гипофиза самок показало увеличение количества хромофобных клеток и — в меньшей мере — количества эозинофильных клеток, представляющих собой инволютивные формы.

Щитовидная железа находится в состоянии покоя, в то время как околощитовидные железы находятся скорее в состоянии гиперфункции.

На уровне надпочечников наблюдается стимуляция зоны разрастания гломерулярного слоя и образование альвеол в клетках ретикулярного слоя. В яичнике наблюдается легкая стимуляция созревания фолликулов и легкое уменьшение интерстициальной ткани.

У самцов наблюдаются изменения того же рода, но менее выраженные.

На уровне семенников отмечается склонность к инволюции семенных элементов и интерстициальной ткани. В отличие от самок в селезенке наблюдаются активные процессы лимфоидного разрастания. Как у самок, так и у самцов существует тенденция к снижению количества зимогенной зернистости поджелудочной железы и нагрузка печени жирами.

Поскольку существует различная реакция в зависимости от пола, в особенности гонад, возникает вопрос о существовании совершенно иного действия вилочковой железы и эпифиза на андрогенную и эстрогенную ткань. Вилочковая железа является главным образом стимулятором андрогенной ткани. Эта интерпретация объясняет явления дистрофии семенных клеток, подавление функции интерстициальной ткани семенника и слабую реакцию ретикулярного слоя надпочечника, отмеченную в течение опытов.

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DU SYSTÈME ENDOCRINIEN DES LAPINS ÉTHYMISÉS

RÉSUMÉ

Dans ce chapitre, on a étudié l'effet de la thymectomie chez les lapins des deux sexes.

L'évolution pondérale, ainsi que les modifications morphologiques des différentes glandes endocrines et des organes indiquent des modifications en rapport avec le sexe.

Le poids des femelles ne s'est pas modifié, tandis que celui des mâles a baissé.

L'examen histologique de l'hypophyse des femelles indique une augmentation du nombre des cellules chromophobes et une moindre augmentation du nombre des éosinophiles, qui offrent des formes d'involution.

La thyroïde a l'aspect du repos, tandis que les parathyroïdes semblent plutôt en hyperfonction.

En ce qui concerne les surrénales, on remarque une stimulation de la zone de prolifération de la glomérulaire et une alvéolisation des cellules de la réticulaire. L'ovaire présente une légère stimulation de la maturation des follicules et une légère diminution du tissu interstitiel.

Chez les mâles, on constate des modifications de même sens, mais moins importantes.

Les testicules présentent une tendance à l'involution des éléments séminaux et du tissu interstitiel. A la différence de ce qui se passe chez les femelles, on constate dans la rate des processus de prolifération lymphoïde. Chez les deux sexes, on remarque une tendance à la diminution des granulations de zymogène du pancréas ainsi qu'une accumulation de lipides dans le foie.

Etant donné la différence de la réponse selon les sexes, surtout des gonades, on pose le problème d'une action complètement différente du thymus et de l'épiphyse sur le tissu androgène ou œstrogène, le thymus étant surtout un stimulant du tissu androgène. Cette interprétation explique les phénomènes de dégénérescence des cellules séminales, l'inhibition du tissu interstitiel du testicule et la légère réaction de la zone réticulaire de la surrénale, observés pendant les expériences.

BIBLIOGRAFIE

1. Comşa J., Arch. franç. de Pédiatrie, 7 ianuarie 1951, p. 51—57.
2. Lucien, Parisot et Richard, *Les parathyroïdes et le thymus. Traité dendocrinologie,* Paris, 1927.
3. Parhon C. I., *Vedere generală asupra timusului din punct de vedere endocrinologic,* Bucureşti, 1937.
4. Parhon C. I. et Derevici M., *Sur quelques expériences de thymectomie. Considération sur les rapports thymo-génitaux.* VII[e] Congrès de la Soc. roum. de neurol., psych. et endocrinol., sept. 1927.
5. Reinhardt W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1940, v. 43, p. 732.
6. Reinhardt W., Marx şi Evans, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1941, v. 46.

MODIFICĂRILE SISTEMULUI ENDOCRIN LA ŞOBOLANII TINERI ETIMIZAŢI *

În cercetările anterioare, privind rolul endocrin al timusului, am comentat rezultatele contradictorii obţinute de diferiţi autori. Cauzele acestei contradicţii ar putea fi datorite atît tehnicilor întrebuinţate, cît şi faptului că s-au utilizat animale de vîrste deosebite.

În experienţele prezente s-au utilizat şobolani impuberi, în vîrstă de 12 zile, păstrîndu-se ca martori puii de aceeaşi vîrstă şi greutate proveniţi de la aceleaşi mame. De asemenea, s-au ales mame cu număr aproximativ egal de pui. Timectomia a fost efectuată după secţionarea treimii superioare a sternului, la martori efectuîndu-se numai această secţionare, fără ridicarea timusului. Animalele au fost ţinute împreună cu mamele lor pînă la sacrificare, care s-a făcut la 60 de zile după intervenţie.

Evoluţia ponderală a animalelor timectomizate nu a fost deosebită faţă de cea a martorilor, creşterea medie a greutăţii fiind la masculi de 567% faţă de 550% la martori, iar la femele de 483% faţă de 473% la martori.

Între animalele operate şi cele martore nu au fost de asemenea deosebiri importante, în ce priveşte greutăţile diferitelor organe. La masculi s-a observat o scădere a greutăţii procentuale a hipofizei, tiroidei şi suprarenalei, testiculele avînd dimpotrivă o tendinţă la creştere. La femele s-a observat dimpotrivă o tendinţă la creştere în greutate a hipofizei, tiroidei şi suprarenalelor, greutatea ovarelor nefiind modificată. Diferenţele dintre greutăţile acestor organe la animalele etimizate şi la cele martore nu sînt totuşi semnificative. Greutatea splinei la ambele sexe nu a fost modificată.

Examenul histologic. La martorii sacrificaţi la vîrsta de 72 de zile, s-a observat în lobul anterior al hipofizei prezenţa a numeroase celule de tip principal (în medie 60,5%) şi zone de intensă proliferare. Celulele

* În colaborare cu M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu, Publicat în Studii şi cercetări de endocrinologie, 1953, t. IV, p. 141.

au nucleii mari, în medie cu diametrul de 6 μ și protoplasma redusă la un inel perinuclear, de multe ori fără limite celulare. Celulele eozinofile sînt relativ numeroase, în medie 35% și au protoplasma în general granulată, numai într-o proporție de aproximativ 1/10 întîlnindu-se forme involuate cu tendințe la omogenizare protoplasmatică și nucleară. Bazofilele, relativ reduse, în medie 4,5%, au protoplasma slab granulată. În lobul intermediar, semnalăm zone de proliferare, celule cu protoplasma fin granulată, uneori cu tendință la alveolizare. În lobul posterior, țesutul fibrilar are o densitate medie, celulele pituitare prezintă un ușor polimorfism nuclear, iar blocurile de coloid au o frecvență medie. Nu sînt modificări apreciabile în raport cu sexul animalelor.

Animalele timectomizate, sacrificate la aceeași vîrstă (operate la vîrsta de 12 zile și sacrificate la 2 luni după intervenție), nu prezintă modificări importante la nivelul hipofizei. Zonele de proliferare sînt însă mai reduse, iar celulele principale (într-o proporție aproximativ egală, de 59,5%) sînt mai net conturate. Eozinofilele sînt însă mai reduse (în medie 28,5%) și bazofilele mai frecvente (în medie 12%). Aceste modificări sînt mai accentuate la femele și abia schițate la masculi. În lobul intermediar, nimic deosebit de semnalat. În lobul posterior, țesutul fibrilar este mai dens, polimorfismul nuclear mai accentuat, blocurile de coloid mai frecvente. De notat la parte din animale un grad de hiperemie în toate zonele hipofizare.

La animalele martore, epifiza prezintă numeroase zone de proliferare, pe cînd la animalele timectomizate ele sînt moderat reduse, aspectul proliferativ persistînd în zona centrală a glandei.

Tiroidele șobolanilor martori au un aspect activ. Structura este în general microfoliculară, diametrul mediu fiind de 36,8 μ, cu un cîmp de variație între 22,5 și 90 μ. Coloidul are numeroase vacuole de resorbție. Celulele tiroidiene au în marea lor majoritate (90%) înălțimea între 7,5 și 9 μ, și numai în mod excepțional (10%), sub 6 μ. Parte din celule au tendința la vacuolizare.

La cea mai mare parte dintre șobolanii timectomizați, foliculii tiroidieni sînt mici, avînd, în medie, diametrul de 29,5 μ. Coloidul este mai degrabă redus și are numeroase vacuole de resorbție. Celulele tiroidiene sînt prismatice, în cea mai mare parte (70%) măsurînd peste 15 μ, peretele folicular avînd în unele cazuri zone de intensă proliferare, iar în altele tendință la descuamații celulare. Acest aspect, întîlnit îndeosebi la femele, corespunde celui întîlnit după administrarea de hormon tireotrop și ar traduce o activitate intensă secretoexcretorie.

Paratiroidele, la martori au celule cu nuclei polimorfi, zone de proliferare în regiunea centrală și celule cu tendință la alveolizare în zona periferică a glandei.

La animalele timectomizate, aspectul celular este uniform, zonele de proliferare sînt reduse și alveolizarea mai intensă.

Corticosuprarenalele, la șobolanii tineri au în zona glomerulară o înălțime medie de 60 μ. Celulele glomerurale sînt în parte sudanofile și zona de proliferare dintre glomerulară și fasciculată este relativ activă. Fasciculata are înălțimea între 150 și 200 μ și este formată din

celule sudanofile, îndeosebi în jumătatea externă a zonei. Reticulara are înălțimea între 90 și 120 μ și cu celule în general sudanofobe. Medulara conține celule palide, slab granulate, în mare parte alveolate.

La animalele timectomizate, deosebiri evidente întîlnim îndeosebi la femele. Zona glomerulară este ceva mai înaltă, în medie 90 μ și este aproape în întregime sudanofilă. Zona de proliferare este mai activă. Fasciculata are înălțimea între 200 și 250 μ și este în întregime formată din celule de tip spongiocitar. Reticulata are înălțimea între 120 și 150 μ și este formată în parte de celule spongiocitare, sudanofile. În zona medulară nu sînt deosebiri.

Testiculele animalelor martore au un aspect activ. De subliniat o proliferare intensă a zonei de creștere (spermatogonii, spermatocite) și un început de proces de maturare, prin stimularea moderată a activității mitotice (prespermatide și foarte rare spermatide și spermatozoizi).

La animalele timectomizate, în testicule s-a observat îndeosebi o stimulare a activității mitotice, deci a zonei de maturație (prespermatide, spermatide, spermatozoizi), spermatozoizii fiind prezenți aproape în toți tubii seminiferi. Activitatea zonei de creștere (spermatogonii, spermatocite) a fost mai degrabă inhibată.

În ce privește ovarul, la martore, el apare format din foliculi de gradul 1 și 2, mai puțin în evoluție spre foliculi maturi. Țesutul interstițial este abundent și format în cea mai mare parte din celule alveolizate, probabil cu conținut lipidic (nu s-au făcut secțiuni la gheață).

La animalele timectomizate, aspectul este asemănător, numărul foliculilor în evoluție fiind mai mare față de cel întîlnit la martori. Nu s-au putut obține valori exacte, ne avînd secțiuni seriate. La animalele timectomizate, s-a mai observat o ușoară proliferare a elementelor limfoide în splină, iar în pancreas o discretă creștere a proceselor de proliferare din zona periferică a insulelor Langerhans.

În rezumat, șobolanii timectomizați a 12-a zi de la naștere, față de martori provenind de la aceleași mame, au prezentat o stimulare tiro-paratiroidiană, suprarenală și gonadică. La nivelul hipofizei s-a întîlnit o moderată creștere a celulelor bazofile. Aceste modificări, poate cu excepția celor întîlnite la nivelul gonadelor, au fost mai accentuate la femele și numai schițate la masculi.

Aceste modificări sînt asemănătoare cu cele întîlnite la șobolani adulți după iradierea timusului, dar deosebite de cele întîlnite la iepurii operați în epoca prepuberă, ca și de cele obținute la șobolanii iradiați în aceeași epocă. Astfel, la iepurii prepuberi, cărora li s-a extirpat timusul prin aceeași tehnică, se observă la femele o ușoară stimulare suprarenogonadică, pe cînd la masculi există o moderată scădere a activității acelorași glande, cu o reacție limfoidă în splină. Aceste modificări se suprapun în parte celor întîlnite la șobolanii prepuberi cu distrugerea timusului prin radioterapie și la care s-a observat o inhibiție a întregului lanț hipofizo-tiro-suprareno-gonadic.

Aceasta arată că insuficiența timică determină reacții diferite în raport cu vîrsta animalelor, animalele din epoca prepuberă răspunzînd

diferit față de animalele impubere sau adulte. Aceasta ridică problema unei perioade importante, ca cea prepuberă, în care prezența nucleoproteinelor din timus este îndeosebi necesară.

Se mai ridică de asemenea problema deosebirilor de răspuns în raport cu sexul animalelor, reacția hipofizo-tiro-suprarenală fiind mai accentuată la femele, ceea ce ar arăta că organismul femel reacționează mai puternic la insuficiența acestui organ.

Pe de altă parte, stimularea gonadică s-a întîlnit în cazurile în care activitatea tiroidiană și cea corticosuprarenală erau crescute; aceasta ar arăta poate intervenția acestor glande, a zonei androgene a corticosuprarenalei și chiar a tiroidei, al cărei rol în procesul de diferențiere este cunoscut. Se mai poate discuta dacă stimularea activității tiroidei prin creșterea secreției hormonului tireotrop nu este datorită insuficienței țesutului limfoid, inactivarea acestui hormon de către țesutul limfoid fiind confirmată experimental.

Trebuie de asemenea subliniată corelația de tip antagonist timo-paratiroidiană, confirmată de experiențele lui Uhlenhut și de observațiile noastre clinice. Nu s-a observat o reacție de compensare în splină.

ASPECTUL SÎNGELUI ȘI AL MĂDUVEI ÎN ATIMIA EXPERIMENTALĂ LA ȘOBOLANI *

În viața embrionară, timusul are un rol bine stabilit în hematopoieză, rol recunoscut de majoritatea autorilor (Afanasiev, Ceasovnicov, Möllendorf etc.). Hematopoieza timică în cursul vieții embrionare, trece prin mai multe etape, astfel: la început este predominant eritropoietică, apoi granulopoietică, ca ulterior să devină exclusiv limfopoietică. Înainte și imediat după naștere, timpul trimite în circulație cea mai mare parte din limfocite, dar este înlocuit apoi în această funcție de ganglionii și foliculii limfatici (Drăgoi).

Printr-o serie de cercetări experimentale, s-a căutat să se stabilească rolul timusului în hematopoieză, după naștere. Concluziile la care ajung diverșii autori sînt departe de a fi demonstrative, ele se contrazic chiar. Unii autori sînt de părere că timusul influențează în mod activ hematopoieza, alții neagă însă această funcție. Astfel Potop și Boeru au studiat sîngele periferic în hipotimia experimentală obținută prin radioterapie, dar în această experiență intervine și acțiunea proprie a iradierii.

În ce privește corelațiile timusului cu celelalte organe limfopoietice, C. I. Parhon arată că, după timectomie, foliculii Malpighi din splină și din ganglionii limfatici se hipertrofiază. Aceste date nu sînt însă perfect de bine stabilite (5).

Autorul sovietic Marcov, studiind acțiunea glandelor endocrine asupra hematopoiezei, consideră timusul ca făcînd parte din grupul glandelor cu activitate în general excitatoare.

* În colaborare cu M. Georgescu.

În lucrarea de față, ne-am propus să cercetăm sîngele periferic și măduva hematopoietică la șobolani timectomizați, 12 zile după naștere.

Experiența a fost făcută pe un lot de 30 de șobolani în vîrstă de 12 zile, dintre care 15 au fost folosiți ca martori. Animalele au fost sacrificate la 2 luni după intervenția chirurgicală. Înainte de sacrificare li s-a recoltat sîngele prin secționarea cozii.

Măduva hematopoietică s-a recoltat din femur.

Hemoglobina a fost determinată colorimetric.

OBSERVAȚII EXPERIMENTALE

Hematiile. În ce privește hematiile, se constată la animalele martore o medie de 7 062 000/mm³ (variind între 5,6 și 9,6 milioane).

La animalele etimizate, media este: 6 540 000/mm³ (variind între 5,4 și 7,8 milioane).

Este deci o scădere ușoară a numărului de hematii.

Cantitatea de hemoglobină variază între 74 și 101%. Valoarea globulară variază între 0,57 și 0,78, nefiind nici o deosebire între animalele operate și animalele martore.

Din punct de vedere morfologic, nu sînt modificări în ce privește forma, culoarea sau mărimea hematiilor. Diametrul hematiilor variază între 5 și 7 μ.

Reticulocitoza sanguină periferică este în limite normale în jurul cifrei de 300 000/mm³.

Leucocitele. La animalele martore, media este de 9600/mm³ (variind între 5700 și 13 600).

La animalele etimizate, media este de 8900/mm³ (variind între 5200 și 14 300).

Diferența nu este semnificativă.

Limfocitele. La animalele martore, media este 5680/mm³ (variind între 2880 și 8960). La animalele etimizate, media este de 5500/mm³ (variind între 3080 și 10 300).

În ceea ce privește morfologia limfocitelor, nu se constată modificări după ablația timusului.

Neutrofile. La animalele martore, media este de 2530/mm³ (variind între 1320 și 2590).

La animalele etimizate, media este de 2650 mm³ (variind între 1350 și 3900).

Diferențele nu pot fi luate în considerație.

Nu sînt modificări în ce privește numărul eozinofilelor și al monocitelor față de animalul martor.

Mielograma. La animalele etimizate seria albă este normală.

Procentul de limfocite este foarte ușor crescut față de cel întîlnit la martori, fapt care ar pleda pentru compensarea limfopoiezei de către foliculii limfatici medulari.

Seria roșie normoblastică este uneori ușor hiperplazică.

REZULTATELE OBȚINUTE

Se constată la animalele timectomizate, o ușoară scădere a numărului de hematii, care ar putea fi explicată prin lipsa acțiunii ușor stimulante a timusului asupra hematopoiezei sau asupra metabolismului celular general.

Unii autori consideră aceste modificări ca fiind datorite intervenției chirurgicale. În experiența de față, martorii au suferit un traumatism chirurgical asemănător cu cel întîlnit la operații. Deci, această explicație nu este justă.

În general, modificările hematologice ce se întîlnesc la animalele operate sînt foarte mici, de multe ori neînsemnate, deși animalele au fost operate numai la 12 zile după naștere.

Aceste rezultate nu infirmă totuși funcția timusului în hematopoieză. Ele pot fi explicate prin compensarea funcției limfopoietice a timusului de cantitatea mare de țesut limfatic care rămîne după ablația timusului.

Cercetări recente arată că, spre deosebire de măduva osoasă, în care elementele mieloide sînt bine reprezentate din punct de vedere cantitativ în sîngele periferic, organele limfopoietice sînt mult prea întinse față de cantitatea mică de limfocite ce se găsește în sînge. Astfel se explică de ce modificările produse în organele limfopoietice, sau chiar lipsa unuia dintre ele, au atît de puțin răsunet asupra sîngelui.

DATE BIOCHIMICE ASUPRA TIMECTOMIEI LA ȘOBOLANUL TÎNĂR*

Studiul timusului a format obiectul unei serii întregi de cercetări întreprinse în Institutul de endocrinologie, menite să lămurească felul în care această glandă intervine în diversele metabolisme.

Încadrîndu-se în această temă, unii autori au studiat rolul stimulant al timusului în hemato- și leucopoieză (9), acțiunea hipo- și hipertimiei asupra metabolismului mineral în glandele endocrine (10), precum și participarea timusului la osteogeneză prin acțiunea sa asupra metabolismului fosfocalcic (4).

Intervenția timusului în metabolismul glucidic a fost abordată de un alt colectiv, prin cercetarea acțiunii antiinsulinice, hiperglicemiante a extractului timic (3), precum și prin acțiunea sa glicogenolitică în prezența și absența suprarenalelor.

O altă serie de cercetări au avut drept obiect studiul acțiunii timusului asupra acizilor nucleici (6) și lipidelor (8) din creier, ficat și mușchi la cobai bătrîni, constatînd modificări biochimice care indicau o mărire a capacității funcționale a acestor organe, sub acțiunea extractului.

Pentru a continua studiul timusului, ne-am propus să cercetăm metabolismul acizilor nucleici, al fracțiunilor de fosfor acidosolubil și al lipidelor totale în creier, mușchi, ficat și splină, la șobolani albi timectomizați la vîrstă foarte tînără.

---

* În colaborare cu E. Costin.

MATERIAL ȘI METODE

Lucrarea s-a executat pe un lot de 22 de șobolani nou-născuți, luați pe cît posibil de la mame cu număr egal de pui, și împărțiți în două grupuri: unul de 10 animale, cărora li s-a practicat timectomia la 13 zile după naștere și un altul de 12 animale, cărora li s-a tăiat sternul, după același interval de timp, servind ca martori. La 60 de zile după operație, animalele au fost sacrificate, și s-a întreprins paralel studiul biochimic care formează obiectul comunicării de față, studiul morfologic, de către colectivul C. I. Parhon, M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu și studiul hematologic de către M. Georgescu.

Dozarea acizilor nucleici s-a efectuat conform tehnicii date de O. Schmidt și S. Thannhäuser (11).

În filtratul de acid tricloracetic rece 5%, s-au dozat fracțiunile de fosfor acidosolubil după tehnica lui Lohman și Yendrassik (2).

Lipidele toate au fost dozate prin extracție repetată cu alcool-eter în aparatul Kummagava-Suto urmată de fierbere în metanol-cloroform.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Pentru interpretare, vom discuta pe rînd fiecare dintre organele studiate, în aspectul de ansamblu al celor trei metabolisme abordate.

Deoarece din datele noastre, timectomia produce cea mai serioasă perturbare la nivelul mușchiului, vom începe cu acesta.

Mușchiul. Corelația timus-mușchi a situat cercetătorii de pînă acum pe poziții contradictorii.

Pende descriind sindromul hipertimic *(status timicus)* îl pune în legătură cu miastenia și în general cu o slabă energie musculară a bolnavului.

În opoziție cu aceasta, Asher izolează un extract timic cu proprietăți stimulante asupra mușchiului obosit.

C. I. Parhon, într-o monografie mai veche asupra timusului (5), amintește că timectomia la cîini a produs o flasciditate musculară, o reducere a volumului fibrelor mușchiulare.

În cercetarea făcută de noi, am găsit scăderea diferitelor forme de fosfor acidosolubil în urma timectomiei, scăderea cea mai masivă înregistrînd-o fracțiunea pirofosforică, acea fracțiune care corespunde acizilor adenozintrifosforic și adenozindifosforic (33,4%).

Se consideră că nivelul compușilor fosforilați macroergici, cum sînt ATP și fosfagenul, dă o imagine a stării funcționale a mușchiului, aceste elemente furnizînd în respirația anaerobă, atît rezerva de fosfor necesară metabolizării glucidelor, cît și sursa unor mari cantități de energie.

Scăderea fracțiunii de fosfor pirofosforic este completată prin reducerea esterului Harden-Young (cu 17,78%) și a esterilor difosfoglicerici (23,8%), indicînd astfel o metabolizare defectuoasă a glucidelor, în special în faza care necesită procese intense de fosforilare.

Aceste date pot fi interpretate în sensul unei deficiențe funcționale a mușchiului la șobolanul tînăr atimizat, cu atît mai mult, cu cît se cunoaște scăderea nivelului de ATP și fosfagen în atrofia musculară.

Date corespunzătoare sînt aduse de comunicarea acad. C. I. Parhon și colaboratori (7), care, injectînd la șobolanul alb acid timonucleic (substanță ce se găsește în mare cantitate în extractul de timus), notează o creștere generală a fosforului acidosolubil.

În aceeași lucrare, se pune în evidență o accentuare în degradarea anaerobă a glucidelor, în toate țesuturile studiate.

Șt.-M. Milcu și N. Apostol vorbesc despre scăderea glicogenului din țesuturi după injecții repetate de extract timic, și de acțiunea hiperglicemiantă antiinsulinică a aceluiași extract (3).

Acțiunea glicogenolitică a timusului s-ar exercita, în lumina datelor de mai sus, atît prin inhibarea acțiunii insulinei, cît și printr-o stimulare directă a glicogenolizei, activînd metabolismul intermediar al zaharurilor.

Acestui fel de a vedea lucrurile îi vine în sprijin și observația din lucrarea de față, a unei deficiențe în mecanismul de degradare a glucidelor la animalele timectomizate curînd după naștere.

Se desprinde deci imaginea funcției stimulante a timusului în metabolizarea glucidelor, și aspectele de disfuncție care apar în mușchi în absența glandei.

Datele privitoare la lipidele mușchiului confirmă de asemenea ipoteza că timusul ar interveni în reglarea metabolismelor acestuia, deoarece găsim la șobolanii timectomizați, o creștere de 36,3% a lipidelor față de martori.

C. I. Parhon și colaboratori (8) au comunicat o scădere a lipidelor totale din mușchi cu 46,4%, în urma administrării extractului de timus la cobaii bătrîni, fapt interpretat în sensul unei măriri a capacității funcționale a mușchiului — o întinerire — deoarece cu vîrsta lipidele totale cresc.

Încărcarea cu lipide a mușchiului este o manifestare de disfuncție, care apare atît la bătrînețe, cît și în diverse atrofii musculare.

Schapira și Dreyfus citează faptul că, în cazul atrofiei provocate prin denervare, se produce o creștere accentuată a lipidelor musculare, ținînd seama de existența a două categorii de lipide: pe de o parte, lipidele structurale — fosfolipidele — necesare activității mușchiului, pe de altă parte, lipidele de rezervă.

În mușchiul atrofiat, deși se produce o scădere a cantității de fosfolipide, lipidele de rezervă cresc, astfel încît ne găsim în fața unui țesut care, deși în disfuncție, este infiltrat cu grăsime.

Creșterea de lipide totale pe care am înregistrat-o în experiențele noastre poate fi deci interpretată ca o nouă indicație de disfuncție, completînd indicația în același sens pe care ni-l dă metabolismul glucidic.

După administrare de extract timic, C. I. Parhon și colaboratori (6) nu găsesc modificări semnificative ale acizilor nucleici totali în mușchi, și notează cantitatea scăzută de acid timonucleic pe care o conține acest țesut.

În experiența de față, prin atimizare, variațiile acizilor nucleici totali în mușchi sînt de asemenea nesemnificative, și notăm și noi o cantitate atît de scăzută de acid timonucleic, încît nu s-a efectuat dozarea lui.

Observațiile făcute de noi cu privire la modificarea metabolismelor mușchiului prin timectomie, ar putea contribui la lămurirea corelației timus-mușchi, deschizînd perspective clinice în diverse afecțiuni musculare.

Ficatul. Corelațiile dintre timus și ficat sînt un fapt dovedit. C. I. Parhon și colaboratori (8) a amintit favorizarea proceselor de asimilație din ficat de către timus.

C. I. Parhon și colaboratori (6), studiind acțiunea extractului de timus asupra conținutului în acizi nucleici al ficatului, găsesc o creștere a nucleoprotidelor, în special a fracțiunii de fosfor timonucleic, și deduc din aceasta rolul stimulant al timusului în procesul de sinteză a proteinelor la nivelul ficatului.

În experiențele noastre, prin timectomie, am provocat o scădere a fosforului nucleoprotidic din ficat, datorită în special acidului timonucleic.

Cercetări recente, cu privire la acizii nucleici și la funcția lor în organism (Kedrovski, Nemcierskaia), au stabilit faptul că acidul ribonucleic este un factor labil, interesat în procesul de sinteză a proteinelor, iar acidul dezoxiribonucleic, un constituent extrem de stabil al nucleului celular, structura lui fiind înalt polimerică.

În lumina acestor date, scăderea importantă a acidului timonucleic, pe care am observat-o la șobolanii timectomizați (53,5%), ne arată că timusul ar exercita o acțiune la baza unuia din factorii de constituție ai celulei hepatice.

Lipidele din ficat cresc după timectomie cu 8,79%, iar în ceea ce privește fosforul acidosolubil, liber și total, variația lui nu este semnificativă.

Creierul. Timectomia nu produce variații importante ale fosforului acidosolubil liber și total în creier.

Fosforul nucleoprotidic crește cu 10,4%, iar lipidele scad cu 12,4%.

Splina. Splina este influențată prin timectomie în sensul unei creșteri a lipidelor cu 9,7% și a unei creșteri a fosforului nucleoprotidic total cu 8,6%.

CONCLUZII

Din datele pe care le-am expus, se desprind următoarele concluzii:

1. Timectomia la o vîrstă foarte fragedă produce cele mai importante modificări la nivelul mușchiului și ficatului, creierul și splina fiind influențate în mai mică măsură.

2. S-a obținut în mușchi o alterare a metabolismului glucidic, care, completată cu o creștere a lipidelor totale, prezintă un tablou similar atrofiei mușchiului.

3. Ficatul a reacționat la timectomie prin modificarea conținutului în acizi nucleici, respectiv printr-o scădere importantă de acid timonucleic, metabolismul lipidic și al esterilor fosforați fiind mai puțin atins.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЫХ КРЫС ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В настоящей работе прослеживаются весовые изменения тела и эндокринных желез, а также гистологические изменения этих органов у крыс самцов и самок, подвергнутых удалению вилочковой железы на 12-й день жизни и забитых через 2 месяца после операции.

У животных с удаленной вилочковой железой не отмечалось явных колебаний веса тела и эндокринных желез. Гистологическое исследование выявило у животных, подвергнутых тимэктомии, тиреопаратиреондную стимуляцию надпочечников и половых желез и умеренный гипофизарный базофилизм. Эти изменения были более выражены у самок и лишь намечались у самцов.

КАРТИНА КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ УДАЛЕНИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИF

Изучалась картина крови и костного мозга у групп крыс, у которых на 12-й день жизни были удалены вилочковые железы и которые были забиты через 2 месяца после операции. До того как забнвать животных брали кровь путем сечения хвоста. Костный мозг для изучения гематопоэза был получен из бедренной кости. В отношении эритроцитов было обиаружено небольшое уменьшение их числа у животиых, подвергнутых удалению вилочковой железы. С морфологической точки зрения не обнаружено изменений со стороны формы, цвета или размеров.

Не было отмечено существенной разницы в отношенин лимфоцитов, лейкоцитов и полиморфиоядерных нейтрофилов. Миэлограмма содержит нормальиый белый ряд у крыс, у которых была удалеиа вилочковая железа, и несколько повышенный процент лимфоцитов по срав-

нению с контрольными крысами, что может указывать на компенсацию лимфопоэза в лимфатических медулляриых фолликулах при отсутствии вилочковой железы. Полученные результаты не отрицают роль вилочковой железы в гематопоэзе.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬИОМ УДАЛЕНИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ КРЫС

КРАТКОЕ СОДЕРЖАИИЕ

Изучались некоторые стороны липоидного, углеводного и нуклеопротеидного обмена веществ в печени, мышцах и мозгу животных, у которых были удалены вилочковые железы. Из полученных данных можно сделать следующие выводы: удаление вилочковой железы в очень раннем возрасте вызывает весьма важные изменения в мышцах и печени; в мозгу и селезенке это менее заметно. В мышцах были получены нарушения углеводного обмена, что при повышении содержания в них общих липоидов дает картину, аналогичную атрофии мышц. После удаления вилочковой железы реакция в печени выражается в изменении содержания нуклеиновых кислот соответственно существенным пониженнем содержания тимонуклеиновой кислоты; в обмене липоидов и фосфористых эфиров изменения менее выражены.

MODIFICATIONS DU SYSTÈME ENDOCRINIEN CHEZ LES JEUNES RATS ÉTHYMISÉS

RÉSUMÉ

Dans cet article, on a étudié les variations pondérales du corps et des glandes endocrines, ainsi que les modifications histologiques de ces organes, chez des rats, mâles et femelles, thymectomisés à l'âge de 12 jours et sacrifiés deux mois après l'opération.

Les animaux thymectomisés n'ont pas présenté de variations manifestes du poids du corps et des glandes endocrines. L'examen histologique a mis en évidence une stimulation thyro-parathyroïdienne, des surrénales et des glandes sexuelles et une basophilie hypophysaire modérée chez les animaux thymectomisés. Ces modifications ont été plus marquées chez les femelles, et seulement esquissées chez les mâles.

L'ASPECT DU SANG ET DE LA MOELLE DANS L'ATHYMIE EXPÉRIMENTALE DES RATS

RÉSUMÉ

L'objet de ce travail est l'étude de l'aspect du sang et de la moelle chez les rats thymectomisés â douze jours d'âge et sacrifiés deux mois après l'intervention chirurgicale. Avant de les sacrifier, on en a récolté le sang par section de la queue. On a récolté la moelle hématopoïétique du fémur. En ce qui concerne les hématies, on constate chez les animaux éthymisés une légère baisse de leur nombre. Du point de vue morphologique, on ne constate aucune modification en ce qui concerne la forme, la couleur ou la taille.

Quant aux lymphocytes, leucocytes et polynucléaires neutrophiles, les différences ne sont pas significatives. Le myélogramme présente une série blanche, normale, chez les éthymisés, ainsi qu'un pourcentage de lymphocytes légèrement accrû, par rapport aux témoins, fait qui semble plaider pour la compensation de la lymphopoïèse dans les follicules lymphatiques médullaires en l'absence du thymus. Les résultats obtenus n'infirment nullement la fonction du thymus dans l'hématopoïèse.

DONNÉES BIOCHIMIQUES SUR LA THYMECTOMIE DU JEUNE RAT

RÉSUMÉ

Dans ce travail, on a étudié certains aspects du métabolisme des lipides, des glucides et des nucléoprotéines dans le foie, les muscles et le cerveau des mêmes animaux (éthymisés). Les conclusions suivantes se détachent : la thymectomie, pratiquée à un âge précoce, produit les modifications les plus importantes au niveau des muscles ou du foie, le cerveau et la rate étant moins influencés. On a obtenu dans les muscles une altération du métabolisme des glucides lequel, complété par une augmentation des lipides totaux, présente un tableau similaire à l'atrophie du muscle. Le foie a réagi à la thymectomie par la modification de la teneur en acide nucléique, respectivement par une baisse importante de l'acide thymo-nucléique ; le métabolisme des lipides et des esters posphorés a été moins influencé.

BIBLIOGRAFIE

1. Kedrovski B. V., Uspehi Sovremennoi Biologhii, 1951, nr. 1.
2. Lohman a. Yendrassik, J. biol. Chem., 1926, nr. 16, p. 375.
3. Milcu Șt.-M. și Apostol Natalia, Bul. științ. Acad. R.P.R., Seria: științ. med., 1950, t. II, nr. 1, p. 23.

4. Milcu Şt.-M., Potop I. şi Costin E., Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t. I, nr. 6, p. 483.
5. Parhon C. I., Bull. et mém. Soc. endocr., 1937, nr. 7.
6. Parhon C. I., Kaplan-Banu Ileana, Flechner I. şi Bienner Jeana, Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţ. med., 1950, t. II, nr. 2, p. 151.
7. — Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea ştiinţ. med., 1952, t. IV, nr. 1, p. 181.
8. Parhon C. I., Kaplan-Banu Ileana, Flechner Iancu şi Văduva Maria, Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria: ştiinţ. med., 1950 t. II, nr. 6, p. 691.
9. Potop I. şi Boeru V., Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t.. I., nr. 7, p. 641.
10. Potop I. şi Costin E., Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t. I, nr. 3, p. 273.
11. Schmidt O. a. Thannhäuser S., J. brol. chem., 1945, nr. 161, p. 83.

STUDIUL MORFOLOGIC AL GLANDELOR ENDOCRINE LA ŞOBOLANII TINERI, TIMECTOMIZAŢI ŞI TRATAŢI CU METILTIOURACIL *

Într-o altă serie de experienţe, s-au urmărit efectele timectomiei la animale cu insuficienţă tiroidiană provocată prin administrarea de metiltiouracil. Experienţele au fost făcute pe 30 de şobolani, femele, prepubere, avînd greutatea iniţială între 25 şi 37 g. Animalele au fost împărţite în trei loturi: un lot a fost păstrat ca martor, un alt lot a fost tratat cu metiltiouracil, 10 mg zilnic, iar animalele celui de-al treilea lot, au primit acelaşi tratament cu antitiroidiene de sinteză, după ce au fost timectomizate. Şobolanii au fost supuşi tratamentului timp de două luni. Este de semnalat faptul că, dintre animalele tratate cu metiltiouracil, două au avut infecţii şi au trebuit să fie înlocuite şi trei au murit în cursul tratamentului, iar din lotul animalelor care au fost în acelaşi timp şi timectomizate, două au avut infecţii, şi unul a murit după o lună de tratament.

Greutatea a fost relativ puţin modificată. La animalele tratate cu metiltiouracil, s-a înregistrat după două luni de tratament o creştere medie de 232%, iar la cele în acelaşi timp etimizate, de 207%, faţă de animalele martore, care au crescut în greutate în medie cu 187%. Primele animale au prezentat semne discrete de îmbătrînire, asprirea şi îngălbenirea moderată a perilor, scăderea vioiciunii caracteristice acestei specii. Aceste modificări au fost mai accentuate la animalele care au suferit în acelaşi timp şi timectomia.

În afara greutăţii tiroidelor, care au crescut la ambele loturi tratate cu metiltiouracil cu peste 60% faţă de greutatea întîlnită la martori şi în afara unei uşoare creşteri în greutate a suprarenalelor, nu s-au semnalat modificări ponderale importante din partea altor organe.

Examenul histologic a arătat la nivelul epifizei o moderată scădere a zonelor de proliferare, cu prezenţa totuşi a grămezilor nucleare şi a

* În colaborare cu M. Pitiş, V. Stănescu şi V. Ionescu. Publicat în Studii şi cercetări de endocrinologie, 1954, t. V, nr. 1—2, p. 76.

celulelor binucleolate. De asemenea, o tendință la vacuolizare a pinocitelor. Aceste modificări s-au întîlnit la ambele loturi tratate cu metiltiouracil, indiferent de prezența timusului.

În lobul anterior al hipofizei, la animalele tratate cu metiltiouracil, celulele principale sînt mari, cu protoplasma fin granulată și cu tendință la bazofilism. Se întîlnesc frecvente forme de trecere spre celule bazofile propriu-zise. Zonele de proliferare de la nivelul cordoanelor de celule principale sînt relativ numeroase și au un poliformism nuclear accentuat. Bazofilele, cu o frecvență aproximativ dublă față de cea constatată la martori, sînt mari și au protoplasma palidă, slab granulată. Eozinofilele sînt reduse numeric și au frecvente forme de involuție. Se remarcă în unele cazuri, hiperemie accentuată. La animalele tratate și în același timp etimizate, proliferarea de la nivelul cordoanelor de celule principale este ușor accentuată față de animalele lotului precedent. Bazofilele sînt mai frecvente și formele de involuție ale celulelor eozinofile, mai numeroase. De remarcat aproape în toate cazurile, capilarele încărcate cu hematii, iar în trei cazuri, o importantă infiltrație cu hematii în spațiile intercelulare ; uneori se întîlnesc resturi de hematii în interiorul celulelor hipofizare.

Tiroidele animalelor tratate cu metiltiouracil au aspectul caracteristic descris în literatură. Structura microfoliculară îndeosebi, celule tiroidiene înalte de tip prismatic, procese de proliferare la nivelul peretului folicular, coloid fără vacuole de resorbție. S-a observat că dozele administrate n-au dat o blocare totală a tiroidei, în unele cazuri la periferia glandei fiind zone active de foliculi cu coloid intens vacuolizat. De asemenea, trebuie subliniat că blocarea cea mai puternică s-a întîlnit în zona centrală a glandei tiroide, zonă care la martori corespunde unui maximum de activitate, pe cînd regiunea periferică cu aspect de repaus la martori, a fost mai puțin blocată, în unele cazuri întîlnindu-se în aceste regiuni aspectele active semnalate mai sus. La animalele etimizate și tratate cu metiltiouracil, aspectul de proliferare este mai accentuat. Foliculii sînt mai mici, cu zone de intensă proliferare a peretelui, coloid redus, absența vacuolelor de resorbție. Zonele active de compensație sînt reduse față de lotul precedent. Aspectul tiroidei arată că în absența timusului, acțiunea proliferativă a tireotropului este mai accentuată, probabil printr-o neutralizare insuficientă a hormonului tireotrop de către elementele limfoide.

La nivelul paratiroidei, nu s-au întîlnit modificări importante față de martori, în afara unei moderate tendințe la proliferare a celulelor paratiroidiene la animalele etimizate și tratate cu metiltiouracil. La ambele loturi de animale tratate, nu s-au întîlnit celule active de tip cromofob sau alveolizate.

Suprarenalele n-au prezentat de asemenea modificări nete. La animalele tratate cu metiltiouracil, este demn de semnalat o reducere a zonelor de proliferare, o tendință la involuție a celulelor fasciculate, celulele întunecate cu protoplasma densă și nucleul picnotic fiind relativ frecvente. La animalele etimizate tratate cu metiltiouracil, acest aspect

este mai puțin manifest, structura corticosuprarenalei apropiindu-se mai mult de aceea întîlnită la martori.

Ovarul, la animalele martore are aspectul celui întîlnit la șobolancele pubere: foliculii ovarieni sînt în diferite faze de evoluție. Se constată pe suprafața de secțiune 2—3 corpi galbeni. La animalele tratate cu metiltiouracil este de remarcat o frecvență mărită și un aspect mai puțin activ al foliculilor de tip secundar și al foliculilor maturi, precum și prezența a numeroși corpi galbeni, 4—9 pe suprafața de secțiune. Această luteinizare masivă a ovarului poate explica în parte relativa inhibiție a evoluției foliculilor ovarieni. La animalele etimizate și tratate cu metiltiouracil, se observă îndeosebi foliculi secundari, mai rar maturi, numai în mod excepțional întîlnindu-se corpi galbeni. În ovarele animalelor din acest din urmă lot, se observă o însemnată dezvoltare a țesutului interstițial.

Organele limfoide prezintă și în această serie de experiențe modificări ce merită să fie relevate. Timusul prezintă la animalele tratate cu metiltiouracil o hiperplazie a elementelor epiteloide din zona medulară. În splină, este demnă de semnalat la același lot o predominanță a pulpei albe, cu fenomene hipertrofice la nivelul elementelor limfoide ce formează corpusculii Malpighi. Un aspect asemănător se întîlnește la animalele etimizate și tratate cu metiltiouracil.

În ce privește pancreasul, la animalele tratate cu metiltiouracil, acinii apar mai mici, celulele acinoase mai dense. Insulele, fără proliferare celulară periferică întîlnită la martori. Aspect asemănător la animalele tratate și etimizate. Neavînd secțiuni seriate, nu putem trage însă o concluzie cu privire la aspectul funcțional al acestui organ.

Ficatul animalelor tratate cu metiltiouracil nu diferă semnificativ de-al martorilor. La animalele tratate și etimizate, ficatul prezintă în toate cazurile modificări de intensități variabile, care merg de la simpla degranulare a celulelor hepatice, pînă la aspectul vacuolizat. De asemenea, este de subliniat scăderea numerică a celulelor hepatice binucleate. Acest aspect ar traduce poate rolul protector al timusului la acțiunea toxică a metiltiouracilului asupra celulei hepatice.

În rezumat, tratamentul cu metiltiouracil determină la șobolani o moderată creștere în greutate și discrete fenomene de îmbătrînire. Examenul diferitelor organe arată o tendință la bazofilism a celulelor hipofizare, probabil printr-o creștere a hormonului tireotrop, tradusă prin modificările caracteristice întîlnite la nivelul tiroidei și prin reacția organelor limfoide. Corticosuprarenala apare mai degrabă inhibată. De semnalat tendința la luteinizare a ovarului, care aduce în discuție o acțiune a metiltiouracilului asupra hormonului luteinizant, acțiune ce nu se produce prin intermediul hormonului tireotrop, acest aspect neîntîlnindu-se la animalele tratate și etimizate, la care acțiunea tireotropă apare mai manifestă. Modificările constatate în alte organe n-au fost semnificative.

Tratamentul cu metiltiouracil determină la animalele etimizate o stimulare mai netă a hormonului tireotrop, tradusă atît prin modificările mai accentuate întîlnite la nivelul hipofizei, cît și prin cele găsite în

tiroidă. Timectomia a împiedicat pe de altă parte acțiunea anticorticotropă a antitiroidienelor de sinteză, acțiune ce s-ar produce prin intermediul hormonului. De asemenea, a împiedicat acțiunea luteinizantă, ovarele acestor animale prezentînd dimpotrivă o mai slabă luteinizare. De semnalat la acest lot, leziunile întîlnite la nivelul ficatului, care ar explica în parte aspectul ovarelor, printr-o tulburare survenită poate și în metabolismul hormonilor sexuali, ridicînd însă în același timp problema rolului protector al timusului la nivelul ficatului, față de acțiunea toxică a unor substanțe.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ У МОЛОДЫХ КРЫС С УДАЛЕННОЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗОЙ ПРИ ОБРАБОТКЕ МЕТИЛТИОУРАЦИЛОМ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Опыты были поставлены на 30 крысах-самках, не достигших половой зрелости, причем одна группа была подвергнута тимэктомии и обрабатывалась метилтиоурацилом, вторая группа получала тот же противотиреоидный препарат, но не была оперирована, а третья группа являлась контролем.

Обработка метилтиоурацилом вызывает у крыс умеренное увеличение веса и едва заметные явления постарения. Исследование различных эндокринных желез выявляет склонность гипофизарных клеток к базофилизму, вероятно вследствие увеличения количества тиреотропного гормона. Функция коркового вещества надпочечника относительно подавлена. Отмечена тенденция яичника к лютеинизации, которая происходит без посредничества тиреотропного гормона.

Введение метилтиоурацила вызывает у животных, подвергнутых тимэктомии четкую стимуляцию секреции тиреотропного гормона, выражающуюся резкими изменениями гипофиза и щитовидной железы. Тимэктомия препятствует антикортикотропному действию противотиреоидных синтетических препаратов, а также лютеинизирующему действию. Поражения, встречаемые в области печени, могут, по-видимому, объяснить частично картину яичников (возможное изменение в обмене половых гормонов) и ставят вопрос о защитной роли вилочковой железы на уровне печени.

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DES GLANDES ENDOCRINES DES JEUNES RATS THYMECTOMISÉS ET TRAITÉS AU MÉTHYLTHIO-URACILE

RÉSUMÉ

Les expériences ont été effectuées sur 30 rats, femelles prépubères, répartis en trois lots : ceux du premier lot ont été thymectomisés et traités au méthylthio-uracile : ceux du second lot ont été soumis au

même traitement antithyroïdien, mais sans être opérés, et ceux du troisième lot ont constitué les témoins.

Le traitement au méthylthio-uracile détermine chez les rats femelles une augmentation pondérale modérée et des phénomènes discrets de sénescence. L'examen des différentes glandes endocrines indique une tendance des cellules hypophysaires à la basophilie, probablement par suite d'une augmentation de l'hormone thyréotrope. La cortico-surrénale semble plutôt inhibée. On a constaté une tendance de l'ovaire à la lutéinisation, qui ne se produit pas par l'intermédiaire de l'hormone thyréotrope.

Le traitement au méthylthio-uracile détermine chez les animaux éthymisés une plus nette stimulation de l'hormone thyréotrope, se traduisant par des modifications hypophysaires et thyroïdiennes accentuées. La thymectomie a empêché l'action anticorticotrope des substances antithyroïdiennes de synthèse, ainsi que l'action lutéinisante. Les lésions rencontrées au niveau du foie pourraient en partie expliquer l'aspect des ovaires (peut-être une modification du métabolisme des hormones sexuelles) et posent le problème du rôle protecteur du thymus au niveau du foie.

ACŢIUNEA ACIDULUI PARAAMINOBENZOIC ASUPRA TIMUSULUI INVOLUAT *

Substanţă cu rol esenţial în dezvoltarea multor microorganisme acidul paraaminobenzoic pare să exercite o acţiune eutrofică generală şi asupra omului. Din acest punct de vedere, ni se pare deosebit de interesant de a studia influenţa pe care o are această substanţă asupra glandelor cu secreţie internă. Cercetările efectuate pînă în prezent, de diverşi autori, au pus în evidenţă — îndeosebi — relaţiile acidului paraaminobenzoic cu estrogenii, cu adrenalina şi cu insulina. Nu am putut găsi însă documente privind acţiunea lor asupra timusului, organ interesat, în largă măsură, în procesele troficităţii generale. Problema ne-a părut cu atît mai importantă, cu cît pe de o parte, rolul acidului paraaminobenzoic în dezvoltarea microorganismelor pune problema participării sale în determinismul metabolismului nucleoproteinelor, iar pe de de altă parte, timusul este un organ, a cărui evoluţie este condiţionată, în largă măsură, de acest metabolism.

Pentru o primă lămurire asupra acestei chestiuni, am studiat acţiunea acidului paraaminobenzoic asupra timusului la şobolani a căror vîrstă şi aspect general lăsa să se întrevadă că au un timus involuat.

Cercetările noastre au fost făcute pe un lot de 20 de şobolani masculi, cu greutatea între 250 şi 300 g. Dintre aceştia, 10 au fost trataţi cu acid paraaminobenzoic, pe cale bucală, în doze de 0,02 g zilnic, timp de 30 de zile, iar 10 păstraţi ca martori.

După sacrificare, am studiat histologic timusul, celelalte glande endocrine şi ficatul.

Întrucît timusul martorilor nu a putut fi găsit macroscopic decît într-un singur caz, a fost inclusă în parafină toată regiunea mediastinului anterior şi apoi secţionată serial.

Pe aceste secţiuni, se pot observa 1—2—3 lobuli timici, înglobaţi într-o masă de ţesut grăsos. În mulţi dintre aceşti lobuli, diferenţierea

---

* În colaborare cu D. Postelnicu şi N. Postelnicu. Publicat în Studii şi cercetări de endocrinologie, 1956, t. VII, nr. 4, p. 459.

zonelor corticală și medulară este aproape ștearsă. La martorul 4, timusul are aspectul unui mic nodul limfoid. La martorul 2, el este mai dezvoltat, constînd din 2 lobuli cu aspect normal. Pe aceste secțiuni, nu am observat corpusculii Hassall; amintim că aceste formațiuni, atît de frecvente la alte mamifere, se observă rar la șobolan (fig. 1).

Secțiunile animalelor tratate înfățișează un aspect net diferit: lobuli mai numeroși (3—6), care prezintă cele 2 zone bine diferențiate. La 6 din cele 10 animale se pot observa, în medulară, rare celule eozinofile. La animalul 3 (fig. 2), se remarcă un corpuscul Hassall rudimentar, format dintr-un globul de coloid eozinofil, cu diametrul de circa 25 μ, înconjurat de o foiță de celule turtite, în care apar fine granulații bazofile. De altminteri, și la alte animale din acest lot se observă, rareori însă, aglomerarea cîtorva elemente celulare, cu aspect de degenerescență holocrină, care ar putea să fie interpretată drept corpi Hassall, în stare cu totul rudimentară. La șobolanul 1 s-a observat în zona medulară a lobilor timici, o proliferare epitelială în travee; aici se remarcă numeroase celule eozinofile; de asemenea, vasodilatare capilară. La animalul 4 s-a găsit numai un lobul, cu aspect de nodul limfoid iar la 6, timusul era format din lobuli mici, dar de aspect normal.

Așadar, timusul animalelor tratate prezintă un aspect foarte asemănător cu timusul șobolanilor adulți, normali. În condițiile noastre experimentale, acidul paraaminobenzoic s-a dovedit a avea o acțiune remarcabilă de stimulare trofică a acestui organ.

Cît privește celelalte glande cu secreție internă, modificările sînt mai puțin semnificative. La 4 dintre animalele tratate tiroida prezenta indicii morfologici de scădere a activității (celulele epiteliului folicular erau cubice, coloidul cu mai puține vacuole de resorbție) în raport cu aspectul martorilor care prezentau caractere de hiperfuncție tiroidiană tipice acestei specii (celulele foliculilor înalte, turgescente și coloidul cu numeroase vacuole de resorbție).

La 5 animale tratate, testiculii arătau, față de martori, o stimulare a epiteliului seminal, limitată însă la un număr de 3—4 tubi pe o secțiune.

La majoritatea animalelor tratate ficatul a prezentat o ușoară scădere a glicogenului.

Este însă de presupus că întrebuințînd un tratament mai îndelungat, reacțiile glandelor endocrine, lăsînd de o parte timusul, ar putea fi mai manifeste.

În afara considerentelor generale înfățișate la începutul acestei lucrări, este dificil, în starea actuală a cunoștințelor noastre, să interpretăm rezultatele obținute asupra timusului prin administrarea APAB.

Ar putea fi luat în considerație faptul că această substanță contribuie la sinteza acidului folic și, fapte mai puțin bine dovedite, a metioninei, bazelor purinice și timinei, corpi cu rol important în procesele de multiplicare celulară, ultimele 2 fiind componente ale acidului timo-nucleic, el însuși material biochimic fundamental ai timusului.

Rămîne cercetărilor viitoare sarcina precizării și adîncirii acestor chestiuni.



Fig. 1. — Timus de şobolan martor.

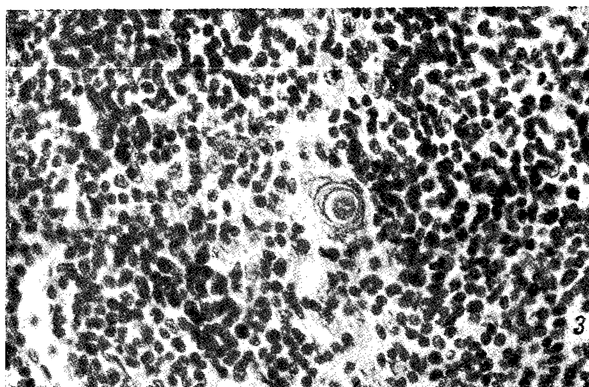


Fig. 2. — Timus de şobolan (nr. 3) tratat.

ДЕЙСТВИЕ ПАРААМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ НА ВИЛОЧКОВУЮ ЖЕЛЕЗУ В СОТОЯНИИ ИНВОЛЮЦИИ

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Роль парааминобензойной кислоты в развитии микроорганизмов и ее эйтрофическое действие, наблюдаемое у человека, побудили авторов поставить вопрос о роли этого вещества в обмене нуклеопротеинов и изучить его влияние на вилочковую железу.

Авторы подвергли гистологическому исследованию вилочковые железы 10 старых крыс, обработанных в течение одного месяца парааминобензойной кислотой, вводимой через рот по 0,02 г в день.

В то время как вилочковые железы контрольных животных представлялись в виде нескольких долек, расположенных в массе жировой ткани, у 8 из обработанных животных, эти органы были похожи на железу нормальных взрослых крыс. Таким образом, было доказано, что парааминобензойная кислота оказывает заметное восстановляющее действие на вилочковую железу.

Что касается других желез внутренней секреции, то их изменения менее значительны. У большинства обработанных животных отмечалось легкое снижение печеночного гликогена.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Вилочковая железа контрольной крысы.
Рис. 2. — Вилочковая железа обработанной крысы.

L'ACTION DE L'ACIDE PARA-AMINOBENZOÏQUE SUR LE THYMUS INVOLUÉ

RÉSUMÉ

Le rôle de l'acide para-aminobenzoïque dans le développement des microorganismes, son action eutrophique observée chez l'Homme, ont déterminé les auteurs à poser le problème de l'intervention de cette substance dans le métabolisme des nucléo-protéines et à étudier son influence sur le thymus.

Les auteurs ont examiné histologiquement le thymus de 10 rats âgés, traités pendant un mois à l'acide PAB, administré par voie orale, à raison de 0,02 g par jour.

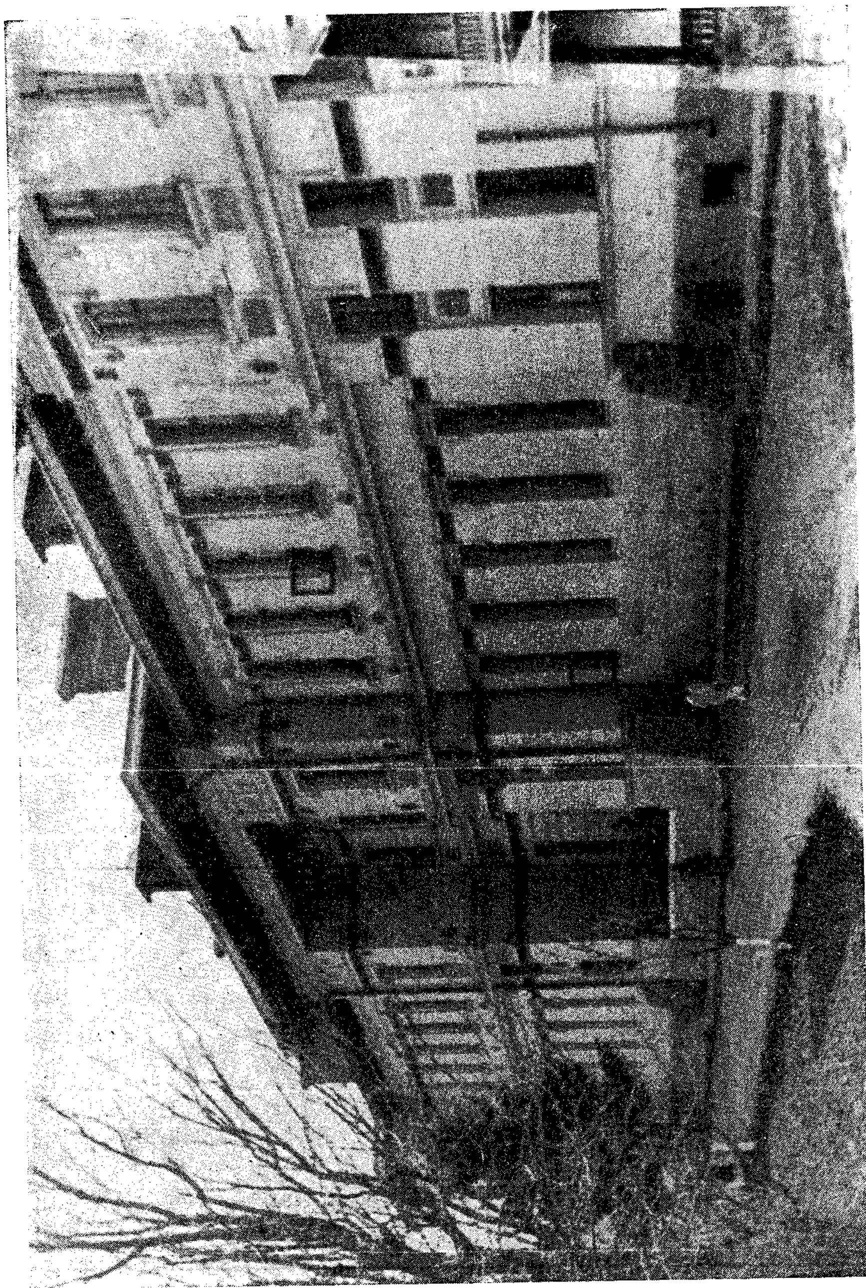
Tandis que le thymus des animaux témoins a présenté quelques globules englobés dans une masse de tissu adipeux, chez 8 des animaux traités cet organe a revêtu un aspect similaire à celui des rats adultes

normaux. De cette manière, il a été prouvé que l'APAB exerce une remarquable action de régénération sur le thymus.

En ce qui concerne les autres glandes à sécrétion interne, les modifications sont moins significatives. On signale chez la plupart des animaux traités une légère réduction du glycogène hépatique.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — *Thymus* de rat témoin.
Fig. 2. — *Thymus* du rat nº 3, soumis au traitement.



Un pavilion din Spitalul „Socola" din Iaşi

BIBLIOGRAFIA COMPLETĂ A LUCRĂRILOR DE ENDOCRINOLOGIE ALE ACADEMICIANULUI C. I. PARHON

(endocrinologie generală, glanda tiroidă, glandele paratiroide, timus) *

ENDOCRINOLOGIE GENERALĂ

Les sécrétions internes (în colaborare cu M. Goldstein), Paris, 1909.

Quelques considérations sur l'importance des fonctions endocrines pendant la vie embryonnaire et fœtale et sur leur rôle dans l'organogenèse, Presse méd., 1913, p. 794.

Terapeutica biologică, Bul. Soc. med. farmac. salv., Iaşi, 1915, nr. 1, p. 11.

Sur le rôle des glandes endocrines dans l'organogenèse et l'histogenèse, Bull. assoc. psychiatr. roum., 1923, p. 68.

Traité d'endocrinologie (Les sécrétions internes au point de vue morphologique, chimique, physiologique, pathologique et thérapeutique), t. I, Iaşi, 1923.

Considérations théoriques sur le problème de culture in vitro au point de vue endocrinologique, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1925, t. II, nr. 3, p. 180.

Privire generală asupra endocrinologiei şi importanţa ei în medicină, Rev. obst., ginec., pueric. (Bucureşti), 1926, nr. 2, p. 97.

Mişcarea endocrinologică, Rev. obst., ginec., pueric. (Bucureşti), 1927, nr. 2, p. 171.

Sur le traitement de la vieillesse, L'année médicale pratique, 1927, p. 474.

Analiza hormonală a sîngelui şi umorilor organismului, Comunicare la Congresul Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie, Oradea, oct. 1928.

Privire generală asupra patogeniei şi tratamentul bătrîneţii, Mişcarea med. rom. (Craiova), 1928, nr. 4—5, p. 153.

Thérapeutique constitutionnelle et histotrophique (Les modifications thérapeutiques du terrain), L'année médicale pratique, 1928, p. 464.

Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), Comunicare la Société roumaine de biologie, Section de Iassy, 28 nov. 1928, Rev. méd. roum. (Bucureşti), 1929, nr. 5—6, p. 258.

Traité d'endocrinologie (în colaborare cu M. Goldstein), fasc. 2, Iaşi, 1930.

Necesitatea cunoştinţelor de endocrinologie pentru medicii Instituţiunii Asigurărilor Sociale, Buletinul medical al asigurărilor sociale, 1931, nr. 1—2, p. 38.

Problèmes de zoo- et phyto-endocrinologie (în colaborare cu Ioana Parhon), Bull. Sect. sci. Acad. roum., 1931, t. IV, nr. 6/8, p. 179.

Problèmes de zoo- et phyto-endocrinologie (în colaborare cu Ioana Parhon), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1931, nr. 3, p. 54.

* Lucrările de endocrino-neurologie şi de endocrino-psihiatrie se găsesc în bibliografia volumelor I şi II a *Operelor alese,* C. I. Parhon.

Asupra protidemiei, lecitinemiei și lipidemiei și a raporturilor lipide: colesterină, în legătură cu vîrsta (în colaborare cu I. Ornstein și M. Sibi), Comunicare la al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, București, oct. 1932, p. 5.

La sérocalcémie et la séropotassémie dans leur rapport avec l'espèce et l'âge (în colaborare cu G. Werner), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX.

Variațiunile raportului diametrul biacromial: diametrul biiliac în legătură cu constituția (în colaborare cu A. Blinov), Comunicare la al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, București, oct. 1932. Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., oct. 1932, p. 7.

Considération sur le traitement de la vieillesse. Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1933, nr. 5—6, p. 173.

La réaction de Kottmann pendant la vieillesse (în colaborare cu Emilia Cernăuțeanu-Ornstein), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1933, nr. 5—6, p. 197.

L'objet de l'endocrinologie. Les acquisitions et les perspectives de cette science. L'organisation de l'enseignement endocrinologique, Noua rev. med. (București), 1934, nr. 11, p. 5.

Allocution du prof. C. I. Parhon à la première séance de la Section d'endocrinologie de la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Bull. mém. Sect. endocr. (București), 1935, nr. 1, p. 3.

Asupra relațiunilor sistemului nervos vegetativ cu funcțiunile endocriniene, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1935, nr. 7—8, p. 513.

Raporturile oncologiei cu endocrinologia (Relațiile dintre glandele endocrine și procesele neoplazice), Cernăuți medical, 1935, nr. 6, p. 408.

Relations des glandes endocrines avec la teneur en eau du sang, des organes et des tissus, București, Memoriile Secțiunii științifice ale Academiei Romîne, 1935, Seria III, t. XI, p. 24.

Relations des glandes endocrines avec la teneur en eau du sang, des organes et des tissus, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1935, nr. 9—10, p. 655.

Cuvînt înainte (închinat numărului consacrat endocrinologiei), Mișcarea med. rom. (Craiova), 1936, nr. 9—10, p. 411.

Glande cu secrețiune internă, București, 1936, p. 32.

Le traitement de la vieillesse chez la femme (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (București). 1936, nr. 2, p. 105.

Importanța ce trebuie să revină pe viitor endocrinologiei în învățămîntul medical, Noua rev. med. (București), 1937, nr. 9, p. 8.

Metabolismul mineral și funcțiunile endocriniene, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1937, nr. 5—6, p. 412.

Examenul funcțional în endocrinologie (în colaborare cu Șt.-M. Milcu), Mișcarea med. rom. (Craiova), 1938, nr. 5—6, p. 378.

Importanța actuală și perspectivele endocrinologiei, Vestul medical (Oradea), 1938, nr. 3, p. 91.

Contribuția endocrinologiei la tratamentul boalelor infecțioase, Cernăuți medical. 1939.

Manual de endocrinologie, vol. I—III (în colaborare cu M. Goldstein), București, 1939—1940.

Les problèmes actuels de l'endocrinologie, Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1939, nr. 7—9, p. 205.

Recherches sur les glandes endocrines pendant la vie intra-utérine chez diverses espèces d'animaux (în colaborare cu S. Athanasiu), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1939, nr. 7—9, p. 327.

Recherches sur les glandes endocrines pendant la vie intra-utérine (în colaborare cu Aburel), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1939, nr. 7—9.

Recherches sur les glandes endocrines pendant la vie intra-utérine chez l'homme (în colaborare cu Aburel și Ana Bogdan), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1939, nr. 7—9, p. 240.

Rolul endocrinologiei în terapeutica neoplaziilor, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1939, nr. 5—6, p. 327.

Rolul hormonilor în fiziologia și patologia sistemului nervos, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1939, nr. 5—6, p. 329.

Manual de endocrinologie, vol. III, București, 1940.

Însemnătatea teoretică și practică a Endocrinologiei, necesitatea de a se organiza mișcarea științifică-endocrinologică la noi în țară. Discurs rostit la Academia romînă, în ședința din 20.V.1940, Mișcarea med. rom. (Craiova), 1941, nr. 1—2, p. 119.

Rolul secrețiilor interne în viața embrionară și fetală. Endocrinologie prenatală, Ardealul medical, 1941, nr. 6, p. 150.

Sur le choix de la médication hormonale ou opothérapique dans les traitements des endocrinopathies, Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1941, nr. 3—4, p. 41.

Recherches sur l'endocrinologie de la vie embryonnaire et fœtale. Sur la structure de la glande thyroïde pendant ces phases du développement (în colaborare cu S. Athanasiu), Bull. Sect. sci. Acad. roum., 1942, t. XXIV, nr. 5, p. 343.

Recherches sur l'endocrinologie de la vie embryonnaire et fœtale. Structure du thymus pendant ces phases du développement (în colaborare cu S. Athanasiu), Bull. Sect. sci. Acad. roum. 1943, t. XXV, nr. 10.

Grefele tiroidiene (în colaborare cu L. Cîmpeanu și L. Coppelman), Comunicare la Societatea romînă de endocrinologie în ședința din 4 decembrie 1944, Acta Endocrinologica (București), 1944, nr. 3—4, p. 88.

Biologia vîrstelor. Cercetări clinice și experimentale, București, Ed. Acad. R.P.R., 1955.

Manual de endocrinologie, vol. I, *Sindroamele endocriniene* (în colaborare cu M. Goldstein și Șt.-M. Milcu), ed. a 2-a, București, 1945.

Bătrînețea și tratamentul ei. Problema reîntineririi, București, Ed. de stat pentru literatură științifică, 1948.

Novocaina, factor eutrofic și întineritor în tratamentul profilactic și curativ al bătrîneții, (în colaborare cu A. Aslan), București, Ed. Acad. R.P.R., 1955.

Istoricul endocrinologiei în Romînia. Probleme noi ce se pun. Raporturile dintre profesor și studenți, Spitalul, 1945, t. 65, nr. 3—4, p. 49.

Contribuția autorilor ruși și sovietici la studiul bătrîneții și al prelungirii vieții, An. rom.-sov., 1949, p. 414.

Necesitatea extinderii pe scară largă, în toate colectivitățile sociale, a măsurilor de combatere profilactice și curative a fenomenelor de îmbătrînire, Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t. 1, nr. 1, p. 85.

Studii asupra biologiei vîrstelor. I. *Raportul între metionină și cisteină + cistină ca test pentru determinarea vîrstei în cercetările experimentale.* II. *Acțiunea cisteinei și metioninei asupra proceselor metabolice ale tioaminoacizilor din sîngele șobolanilor bătrîni* (în colaborare cu S. Oeriu și I. Tănase), Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1955, t. VII, nr. 3, p. 883 și 891.

Problema personalității în raport cu funcțiile endocrine și învățătura lui Pavlov, în *Din realizările medicinei sovietice,* București, Ed. med., 1955, p. 5.

Endobiologia organelor, țesuturilor, aparatelor și sistemelor, Șt. cerc. endocr., 1950, t. I, nr. 1, p. 21.

Aspectul mielogramei la bătrîni (în colaborare cu P. Muică), în *Lucrările Sesiunii generale științifice a Acad. R.P.R.,* 1950, București, Ed. Acad. R. P. R., 1950, p. 1334.

Cercetări asupra bătrîneței experimentale prin insuficiența mono- și biglandulară (în colaborare cu Al. M. Botez), Bul. șt., ser. șt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 1, p. 67.

Acțiunea acidului pantotenic la șobolanii bătrîni (în colaborare cu M. Pitiș și Al. Botez), Bul. șt., ser. șt. med. Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 6, p. 573.

Studii asupra aparatului cardiovascular la bătrîni. Studii asupra circulației periferice. Metoda pletismografică (în colaborare cu A. Aslan și Al. Vrăbiescu), Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t. I, nr. 2, p. 191.
Variațiile cu vîrsta ale concentrației serumalbuminei și serumglobulinelor (în colaborare cu C. I. Parhon, M. D. Mezincescu, H. Strugali și B. Ilie). Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1952, t. IV, nr. 3, p. 525.
Novocaina, factor de antiîncărunțire (în colaborare cu A. Aslan), Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1953, t. V, nr. 4, p. 557.
Acțiunea cistinei și metioninei asupra proceselor metabolice ale tioaminoacizilor din sîngele șobolanilor bătrîni (în colaborare cu S. Oeriu și I. Tănase), în *Sesiunea științifică I.M.F.*, București, 1954, p. 44.
Cîteva date cu privire la variațiile volumului lichidelor extracelulare la bătrîni (în colaborare cu N. Albu-Aderca), St. cerc. endocr., 1954, t. V, nr. 3—4, p. 485.
Activitatea nervoasă superioară la oameni tineri și bătrîni, studiată prin metoda reflexelor condiționate vasculare. Influența tratamentelor hormonale și vitaminice la bătrîni (în colaborare cu A. Aslan și Al. Vrăbiescu), Comunicările Acad. R.P.R., 1955, t. V, nr. 2, p. 417.
Cercetări experimentale cu privire la îmbătrînirea prin insuficiența uni- și pluriglandulară (în colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu), St. cerc. endocr., 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 7.
Asupra structurii glandelor parotide la șobolani în raport cu vîrsta și momentul apariției dimorfismului sexual (în colaborare cu A. Babeș, I. Petrea și F. Istrati), Comunicările Acad. R.P.R., 1955, t. V, nr. 12, p. 1755.
Aspecte din medicina sovietică. (Terapeutica intrarahidiană suboccipitală și bariera hematoencefalică), Rev. sanit. milit., 1945, t. 48, nr. 1—6, p. 11.
Cercetări ergografice la femeile bătrîne. Acțiunea extractelor endocriniene (în colaborare cu L. Copelman), Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1946—1947, p. 513.
Contribuția endocrinologiei la studiul patogeniei și tratamentului cancerului. Necesitatea unei lupte sociale colective asupra neoplaziilor, Bull. Sect. sci. Acad. Roum., 1947—1948, p. 627.
Lupta pentru profilaxia și tratamentul neoplaziilor, Med. roum., 1948, t. 3, nr. 17, p. 443.
Considerații asupra îmbătrînirii în raport cu constituția endocrină (în colaborare cu M. Pitiș, N. Albu și T. Spandonide), în *Lucrările Sesiunii generale științifice a Acad. R.P.R.*, 1950, Ed. Acad. R.P.R., 1950, p. 1185.
Studiul proteinelor, ionilor și fosfatazei la bătrîni (în colaborare cu I. Kaplan-Banu, J. Biener, I. Flechner și M. Văduva), Bul. șt. Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1951, t. III, nr. 1, p. 1.
Cercetări asupra atenției la bătrîni din punct de vedere clinic, experimental și terapeutic (în colaborare cu R. Felix), St. cerc. endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 447.

GLANDA TIROIDĂ *

L'influence de la thyroïdectomie sur la survie des animaux en état d'inanition (în colaborare cu G. Marinescu), C. R. Soc. Biol., 1909.
Note complémentaire sur l'influence de la thyroïdectomie sur la survie des animaux en état d'inanition (în colaborare cu G. Marinescu), C. R. Soc. Biol., 1909.
Recherches sur l'action de la pilocarpine sur l'intestin et les glandes salivaires des animaux éthyroïdés, XXIIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Tunis, apr. 1912.

* Lucrările privind corelațiile tiro-paratiroidiene și sindroamele biglandulare tiro-paratiroidiene se găsesc în bibliografia lucrărilor asupra glandei paratiroide.

Sur l'évolution de l'infection staphylococcique chez les cobayes éthyroïdés (în colaborare cu E. Savini), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1919, nr. 2.

Sur la cicatrisation des plaies chez les cobayes éthyroïdés (în colaborare cu E. Savini), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1919, nr. 2.

Nouvelles recherches sur l'anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés et éthymisés (în colaborare cu L. Baliff), Comunicare la Societatea de biologie, oct. 1923.

Contributions à l'étude des suites de la thyroïdectomie chez les jeunes oiseaux. Les effets sur la croissance et le développement du plumage. Infantilisme thyroïdien expérimental (în colaborare cu C. C. Parhon), C. R. Soc. Biol., 1924, t. XCI, p. 765.

Sur l'état de la glande thyroïde chez les petits issus de deux parents éthyroïdés (în colaborare cu Maria Parhon), Endocr., Patol. costituz. (Roma), 1922, an. I, fasc. 2.

Note sur la réaction de la moelle osseuse dans l'hyperthyroïdie expérimentale (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., 28 oct. 1911.

Note sur l'hyperthyroïdisation expérimentale chez les jeunes animaux (în colaborare cu Maria Parhon), Comptes rendus du XXI[e] Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Amiens, aug. 1911.

Note sur l'hyperthyroïdisation chez les oiseaux et sur la résistance des animaux ainsi traités aux infections spontanées (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., Paris, 25 apr. 1914.

Recherches concernant l'influence du traitement thyroïdien et ovarien sur le développement et l'aspect du plumage chez les oiseaux (canards) (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXIX, p. 683.

Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de certains organes, chez les animaux soumis au traitement thyroïdien (în colaborare cu V. Mîrza şi M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 713.

Asupra scăderii relative şi absolute a greutăţii ficatului la animalele hipertiroidizate (în colaborare cu Maria Parhon), Comunicare la Societatea medicilor şi naturaliştilor, 12 nov. 1920, Bul. Soc. med. natur. (Iaşi), 1923.

Sur la teneur en calcium et magnésium du cerveau des animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1923, p. 403—404.

Sur la descendance des basedowiens, Bull. mém. Soc. méd. natural. (Iaşi), 1915.

Association de la sclérodermie au syndrome de Basedow (în colaborare cu Zoe Caraman), Arch. gen. neurol., psichiatr., psicoanal., 1927, vol. VIII, fasc. 2.

Rôle de la glande thyroïde dans la pathogénie et le traitement de l'eczéma (în colaborare cu C. Urechia), Bull. Soc. scienc. méd. (Bucureşti), 3 mar. 1908.

Insuffisance thyro-ovarienne. Obésité. Double névralgie sciatique (în colaborare cu E. Cernăuţeanu-Ornstein), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psycholog., endocr., 1926, an. III, nr. 4.

Un caz de reumatism cronic distiroidian, Bul. Soc. şt. med., 1904.

Pathogénie et traitement du rhumatisme chronique (în colaborare cu Papinian), Presse méd., 1905, nr. 1.

Recherches anatomo-pathologiques sur la glande thyroïde et l'hypophyse dans les cas de rhumatisme chronique, Comptes rendus du XV[e] Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Dijon, aug. 1908.

Sur l'existence d'un antagonisme entre le fonctionnement de l'ovaire et celui du corps thyroïde (în colaborare cu M. Goldstein), Rom. med., 1904.

Note sur les hémorragies et les épanchements hémorragiques dans l'hyperthyroïdie clinique ou expérimentale (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1911, t. LXXI, p. 331.

Notă relativă la acţiunea corpului tiroid şi a ovarului în asimilaţiunea şi dezasimilaţiunea calciului (în colaborare cu Papinian), Rom. med., 1904, nr. 11—12.

Note sur l'influence du corps thyroïde sur la tuberculose et de la tuberculose sur le corps thyroïde (în colaborare cu C. Urechia), Bull. Soc. scienc. méd. (Bucureşti), 1908—1909, p. 43.
Note sur la teneur de la glande thyroïde en iode dans deux cas d'ostéomalacie (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1909.
Origine de la colloïde chromophile de la glande thyroïde. Les relations avec l'hémorragie folliculaire (în colaborare cu V. Eniu), C. R. Soc. Biol., 1918, t. LXXIX, p. 502.
Recherches sur les hémorragies intrafolliculaires, les hématies basophiles et la colloïde hyperchromophile du corps thyroïde (în colaborare cu M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXVIII, p. 950.
Absence d'action de la thyroïde sur la mucine en vitro (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., 3 iun. 1916.
Pathologie, physiologie générale et biologie de la glande thyroïde, raport la al VI-lea congres al Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie, 19—21 sep. 1926, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1926, an. VI, nr. 4, p. 3.
Influence de l'allaitement maternel sur la survie des petits animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1909, t. LXVI, p. 330.
Nouvelles recherches sur la teneur en calcium du sang et des centres nerveux, dans la tétanie expérimentale à la suite de la thyro-parathyroïdectomie (în colaborare cu Dumitrescu), Comptes rendus du XIX[e] Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Nantes, 1909.
Note sur la glycémie, le calcium et la cholestérinémie du sérum chez les animaux éthyroïdés, parathyréoprives ou thyréo-parathyréoprives (în colaborare cu Elena Derevici), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 787.
Sur la teneur du sang en calcium, magnésium et potassium chez les animaux parathyréoprives ou thyréo-parathyréoprives (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1926, nr. 4, p. 104.
Sur la teneur en calcium, magnésium et potassium du tissu musculaire chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Cahane), VII[e] Congrès de la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Lugoj, sep., 1928.
Sur la teneur en albumine et en chlorures du sang après thyro-parathyroïdectomie (în colaborare cu L. Ballif), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 726.
Sur la teneur en eau des organes et du tissu musculaire chez les animaux thyro-parathydroïdectomisés (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1926, nr. 4, p. 82.
L'influence de l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien sur la graisse surrénale (în colaborare cu G. Marinescu), C. R. Soc. Biol., 1908, p. 769.
Cercetări asupra alteraţiunilor capsulelor suprarenale la animalele etiroidate sau tiroparatiroidectomizate, precum şi în alte stări patologice şi experimentale: inaniţie, intoxicaţie cu pilocarpină, castraţie, infecţie (în colaborare cu G. Marinescu), Rom. med., 1908, nr. 10—11.
Noi cercetări asupra grăsimei din capsulele suprarenale după extirpaţiunea aparatului tiro-paratiroidian (în colaborare cu G. Marinescu), Rom. med., 1908, nr. 19—20.
Recherches sur la teneur du sérum en calcium, cholestérine et sucre chez les lapins et cobayes normaux, éthyroïdés, hyperthyroïdisés, éthyroïdés et hyperthyro-hyperparathyroïdisés (în colaborare cu Elena Derevici), comunicare la Societatea romînă de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie, iun. 1927.
Sur la résorption de la solution physiologique injectée par voie intradermique ou sous-cutanée dans un cas d'idiotie myxœdémateuse. Rapports du corps thyroïde et de l'hydrophilie tissulaire (în colaborare cu Mavromati), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CV, p. 220.
Le sexe des descendants des animaux éthyroïdés. La diminution de leur vitalité (în colaborare cu V. Mîrza), C. R. Soc. Biol., 1924, t. XC, p. 323.

Cercetări asupra fosfatemiei și seropotasemiei la animalele etiroidate (în colaborare cu G. Werner), București med., 1930, nr. 5—6.
Cercetări asupra calcemiei în afecțiunile tiroidiene (mixedem, sindromul lui Basedow etc.) (în colaborare cu I. Ornstein), Mișcarea medicală, 1930, nr. 10.
Hypertrophie thyroïdienne et exophtalmie unilatérale (în colaborare cu Maria Briese), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1928.
Sur l'association du syndrome de Basedow avec le vitiligo. Contribution à l'étude de la pathogénie des dyschromies cutanées (în colaborare cu M. Derevici), Rev. franç. endocr., 1929, an. VII, nr. 1.
Action de la thyroxine sur la protéinémie totale, surtout chez les personnes âgées (în colaborare cu I. Ornstein), Noua rev. med., 1932, an. IV, nr. 5.
Sur la teneur en calcium et en eau du muscle cardiaque des animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, p. 758.
La thiémie chez les animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1929, t. CIII, p. 191.
Sur la teneur en soufre et sur l'hydratation des surrénales chez les rats soumis au traitement thyroïdien ou thyroxinique (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 641.
Sur la teneur en phosphore du cerveau et du cervelet dans l'hyperthyroïdie expérimentale (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 443.
La réserve alcaline chez les animaux soumis au traitement thyroïdien (în colaborare cu M. Cahane și I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1929, t. CI, p. 231.
Action du traitement thyroïdien et de la thyroxine sur la réserve alcaline, le pH et le calcium ionisé du sang (în colaborare cu M. Cahane), comunicare la Societatea romînă de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, 27 iun. 1930.
Clorul cerebral la animalele ipertiroidizate (în colaborare cu M. Cahane), Comunicare la al XI-lea congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, 4 oct. 1921.
Recherches chronaximétriques chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu A. Kreindler), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17.
Recherches sur le pH et la réserve alcaline chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. și E. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1929, t. CI, p. 613.
Sur l'acidité et la teneur en calcium du suc gastrique chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés ou traités par la parathormone (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 243.
Calciul din globulele roșii, calciul, clorul și clorurul de sodiu din lichidul cefalorahidian în tetania experimentală (în colaborare cu M. Cahane), comunicare la Al XII-lea congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, București, oct. 1932.
Recherches sur la teneur en phosphore du cerveau et du cervelet chez les chiens parathyroïdectomisés ou thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIII.
Sur la chlorémie globulaire et plasmatique chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1929, t. CI, p. 1181.
Influence de la thyro-parathyroïdectomie sur la teneur du sérum sanguin en lipoïdes, acides gras, cholestérol et protides (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CXI, p. 901.
Action de la thyro-parathyroïdectomie, de la splénectomie et de ces deux interventions combinées sur certains constituants chimiques du sang (în colaborare cu Elena Derevici), C. R. Soc. Biol., 1934, t. CX, p. 1398.
Sur le syndrome se développant après ablation simultanée expérimentale de la thyroïde, des parathyroïdes et des testicules. Durée de survie et modifications chimiques du sang (în colaborare cu Elena Derevici), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 441.

Action de la gynékhormone sur la durée de survie des animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu D. Iancovici), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, p. 838.
Variations de la glycémie, de la cholestérinémie, de la calcémie, de la kaliémie et de la phosphorémie sous influence du traitement thyroïdien ou thyroxinique, des injections de parathormone ou de ces traitements combinés (în colaborare cu Elena Derevici), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17.
Sur la calcémie et le phosphore des os chez les chiens hyperthyroïdisés, hyperparathyroïdisés ou soumis à ces deux traitements combinés (în colaborare cu E. şi M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 1396.
Sur le phosphore total du cerveau et du cervelet chez les chiens traités par le corps thyroïde ou la thyroxine, par l'hormone parathyroïdienne ou soumis au traitement combiné, thyroparathyroïdien (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17, p. 402.
Sur la teneur en cholestérol de la bile, de la peau et des organes chez les animaux soumis au traitement thyroïdien, parathyroïdien ou à ces deux traitements combinés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 107, p. 401.
Cercetări histologice comparative asupra diferitelor organe la cîinii normali, trataţi cu tiroxina (sau glanda tiroidă), parathormona sau cu ambele în acelaşi timp (tiroida, paratiroidele, hipofiza) (în colaborare cu Maria Briese şi Zoe Caraman), comunicare la al XII-lea Congres al Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie, Bucureşti, 8 oct. 1932.
Influence de la thyroxine sur la cholestérolemie et la lipémie (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVIII, p. 303.
Sur l'existence d'un antagonisme entre le fonctionnement de l'ovaire et celui du corps thyroïde (în colaborare cu M. Goldstein), comunicare la Société de biologie, 28 feb. 1903.
Asupra existenţei unui antagonism între funcţiunile ovarului şi între acelea ale corpului tiroid (în colaborare cu M. Goldstein), Rom. med., 1904, nr. 15, p. 385; nr. 16, p. 428; nr. 17, p. 468; nr. 18, p. 503; nr. 19, p. 516.
Asupra unui caz de tetanie de natură tiroidiană, Bul. Soc. şt. med. (Bucureşti), 1904—1905, p. 199.
Îngroşarea calotei craniene într-un caz de insuficienţă ovariană şi într-un caz de hipertiroidism (în colaborare cu Papinian), comunicare la Societatea de anatomie, 19 apr. 1904.
Notă relativă la acţiunea corpului tiroid şi a ovarului cu asimilarea şi dezasimilarea calciului (în colaborare cu I. Papinian), Rom. med., 1904, nr. 12, p. 288.
Un cas de myxœdème infantile avec quelques considérations sur la pathogénie du myxœdème (în colaborare cu Obrejia şi H. Florian), J. Neurol., 1905, nr. 16.
Un caz de reumatism cronic distiroidian (în colaborare cu I. Papinian), Bul. Soc. şt. med., 1904.
Pathogénie et traitement du rhumatisme chronique (în colaborare cu I. Papinian). Presse méd., 1905, nr. 1.
Consideraţiuni asupra unui caz de tetanie de natură tiroidiană. Spitalul (Bucureşti), 1905, nr. 9, p. 248.
Patogenia şi tratamentul acromegaliei, Rev. şt. med. (Bucureşti), 1905, nr. 2, p. 36.
Sur l'existence d'un antagonisme entre les fonctions des ovaires et celles du corps thyroïde (în colaborare cu M. Goldstein), Arch. gén. méd., 17 ian. 1905.
Traitement sérothérapique du goitre exophtalmique, Presse méd., 1905, nr. 88 şi Spitalul (Bucureşti), 1905, nr. 22, p. 654.
Influenţa castraţiei asupra corpului tiroid (în colaborare cu M. Goldstein), Spitalul (Bucureşti), 1906, nr. 2, p. 487.
Două cazuri de osteomalacie senilă (în colaborare cu Mirea), Rev. şt. med. (Bucureşti), 1907, nr. 1, p. 71.

Recherches sur l'influence exercée par les sels de calcium et de sodium sur l'évolution de la tétanie expérimentale (în colaborare cu C. Urechia), Comptes rendus du XVIIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Genève-Lausanne, aug. 1907.

Un cas d'infantilisme dysthyroïdien et dysorchitique (în colaborare cu C. Mihăilescu), J. Neurol., 1908, nr. 6.

Cercetări asupra alterațiunii capsulelor suprarenale la animale etiroidate sau tiro-paratiroidectomizate, precum și în alte stări fiziologice, patologice, precum și experimentale (în colaborare cu G. Marinescu), Rom. med., 1908, nr. 10—11, p. 239.

Comunicarea asupra unui caz de reumatism cronic cu examenul microscopic și anatomic al corpului tiroid (în colaborare cu C. Urechia), Spitalul (București), 1908, nr. 20, p. 469.

L'influence de l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïde sur la graisse surrénale (în colaborare cu G. Marinescu), C. R. Soc. Biol., 1908, p. 769.

Noi cercetări asupra grăsimei din capsulele suprarenale după extirparea aparatului tiro-paratiroidian (în colaborare cu G. Marinescu), Rom. med. 1908, nr. 19—20, p. 434.

Note sur l'influence du corps thyroïde sur la tuberculose et de la tuberculose sur le corps thyroïde (în colaborare cu C. Urechia), Bull. Soc. Sci. méd. (București), 1908—1909, p. 41.

Recherches anatomo-pathologiques sur la glande thyroïde et l'hypophyse dans deux cas de rhumatisme chronique, Comptes rendus du XVIIIe Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Dijon, aug. 1908.

Rôle de la glande thyroïde dans la pathogénie et le traitement de l'eczéma (în colaborare cu C. Urechia), Bull. Soc. Sci. méd. (București), 1908, nr. 2, p. 33.

Rolul glandei tiroide în patogenia și tratamentul eczemei (în colaborare cu C. Urechia), Spitalul (București), 1908, nr. 7, p. 135.

Goitre et scoliose de l'adolescence. Contribution à la pathogénie de cette scoliose (în colaborare cu I. Jianu), Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1909, nr. 1.

Note complémentaire sur l'influence de la thyroïdectomie sur la survie des animaux en état d'inanition (în colaborare cu G. Marinescu), C. R. Soc. Biol., 1909.

Note sur l'état du corps thyroïde dans un cas d'emphysème pulmonaire (în colaborare cu C. Ureehia), Bull. Soc. Sci. méd. (București), 1909, p. 93.

Note sur la teneur de la glande thyroïde en iode dans deux cas d'ostéomalacie (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1909.

Note sur la teneur en calcium du sang et des centres nerveux dans l'insuffisance thyroïdienne (în colaborare cu Dumitrescu), Comptes rendus du XXe congrès de médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Bruxelles-Liège, aug. 1910.

Contributions à l'étude de l'ostéomalacie dans ses rapports avec les altérations des glandes endocrines (în colaborare cu G. Marinescu și Mirea), Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1911, nr. 1.

Note sur l'état du corps thyroïde dans six cas de lithiase biliaire (în colaborare cu C. Urechia), C. R. Soc. Biol., 1911, nr. 10.

Note sur la moelle osseuse dans l'hyperthyroïdie expérimentale (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., 1911.

Note sur les hémorragies et les épanchements hémorragiques dans l'hyperthyroïdie clinique ou expérimentale (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1911, t. LXXI, p. 321.

Note sur le ralentissement des mouvements respiratoires chez les lapins éthyroïdés (în colaborare cu C. Urechia), J. Neurol., 1912, nr. 3.

Recherches sur l'action de la pilocarpine sur l'intestin et les glandes salivaires des animaux éthyroïdés, Comptes rendus du XXIIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, apr. 1912.

Simptomele bolii lui Basedow (Gușa Exoftalmică), Higiena, 1913, nr. 33, p. 1—2; nr. 36, p. 3—4.

Confuzie mintală la o basedowiană (în colaborare cu G. Odobescu), Spitalul, 1914, nr. 14, p. 295.

Note sur l'hyperthyroïdisation chez les oiseaux et la résistance des animaux ainsi traités aux infections spontanées (în colaborare cu Maria Parhon), comunicare la Société de biologie de Paris, 25 apr. 1914.

Essais de culture microbienne sur les milieux glandulaires. Thyroïde (I), Glande surrénale (II) (în colaborare cu E. Savini), comunicare la Société de biologie, 17 apr. 1915.

Testicule, ovaire, foie, glande salivaire (în colaborare cu E. Savini), comunicare la Société de biologie, 1 mai 1915.

Sur la descendance des basedowiens, Bull. Soc. méd. natural. (Iaşi), 1915, nr, 4, p. II.

Absence d'action de la thyroïde sur la mucine in vitro (în colaborare cu Maria Parhon), C. R. Soc. Biol., 3 iun. 1916.

Sur l'évolution de l'infection staphylococcique chez les cobayes éthyroïdés (în colaborare cu E. Savini), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. (Iaşi), 1919, nr. 2, p. 2.

Sur la cicatrisation des plaies chez les cobayes éthyroïdés (în colaborare cu E. Savini), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. (Iaşi), 1919, nr. 2/XII, p. 4.

Asupra scăderii relative şi absolute a greutăţii ficatului la animalele hipertiroidizate (în colaborare cu Maria Parhon), Bul. Soc. med. natural. (Iaşi), 1920—1921, p. 19—20.

Atrofia unilaterală a testiculului cu hipertrofie tiroidiană de aceeaşi parte, Bul. Soc. med. natural. (Iaşi), 1920—1921, p. 43.

Sur la fréquence relative des granulations lipoïdes dans les cellules thyroïdiennes dans différents cas pathologiques (în colaborare cu A. Stocker), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. (Iaşi), 1920, nr. 5—6.

Sur la signification de la colloïde hyperchromophile (basophile), hématoxilinophile ou chromophile, et sur sa fréquence au cours de différentes maladies (în colaborare cu A. Stocker), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. (Iaşi), 1920, nr. 5—6.

Organoterapia tiroidiană şi terapeutica anti-tiroidiană, Clujul med., 1922, nr. 11, p. 317.

Sur l'état de la glande thyroïde chez les petits issus de deux parents éthyroïdés (în colaborare cu Constanţa Parhon), Endocr. patol., costituz. (Roma), 1922, an. I, fasc. 2.

Anafilaxia la animalele etiroidate şi etimizate (în colaborare cu Ballif), Spitalul, 1923, nr. 12, p. 362.

Recherches concernant l'influence du traitement thyroïdien et ovarien sur le développement et l'aspect du plumage chez les oiseaux (canards) (în colaborare cu Constanţa Parhon), C. R. Soc. Biol., 1923, t. LXXXIX, p. 683.

Essais sur l'action de la thyroïde sur les phénomènes d'oxydation et de réduction in vitro (în colaborare cu Maria Parhon), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocrinol. (Iaşi), 1924, t. I, p. 121.

Cercetări histologice asupra acţiunii calciului şi potasiului asupra glandelor endocrine (tiroidă şi hipofiză) (în colaborare cu Marie Briese), comunicare la Soc. biol., 27 iun. 1925, Rev. med. chir. (Iaşi), 1926, nr. 1, p. 106.

Recherches histologiques sur l'action du calcium et du potassium sur les glandes endocrines. Thyroïde, hypophyse (în colaborare cu Marie Briese), C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93, p. 795.

Diabète mortel chez un goitreux traité par de petites doses d'iode et de corps thyroïde (în colaborare cu I. Niţulescu), Rev. franç. endocr., 1926, nr. 3.

Insuffisance thyro-ovarienne. Obésité. Double névralgie sciatique (în colaborare cu E. Cernăuţeanu-Ornstein), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi) 1926, t. III, nr. 1, p. 80.

Pathologie et physiologie générale et biologie de la glande thyroïde, Raport la VI[e] Congrès de la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, 19—21. IX.1926, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1926, t. III, nr. 4, p. 3.

Quelques observations sur un mouton châtré et éthyroïdé. Sarcosparidiose généralisée (în colaborare cu Maria Ştefănescu), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1926, t. III, nr. 5, p. 22.
Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de certains organes, chez les animaux soumis au traitement thyroïdien (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 713.
Association de la sclérodermie au syndrome de Basedow (în colaborare cu Zoe Caraman), Arch. gen. neurol. psichiatr. e psicoanali, 1927, vol. VIII, fasc. 2.
Indicaţiunile opoterapiei tiroidiene, România med., 1927, nr. 2, p. 1.
Sur la teneur en calcium et magnésium du cerveau des animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1927, p. 403.
Hypertrophie thyroïdienne et exophtalmie unilatérale (în colaborare cu Marie Briese), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1928, t. V, nr. 2, p. 7.
Privire generală asupra tratamentului sindromului lui Basedow, Clinica (Bucureşti), 1928, nr. 5, p. 16.
L'examen anatomo-pathologique d'une thyroïde basedowienne (în colaborare cu M. Briese), Rev. méd. roum., 1929, nr. 5—6, p. 272.
Observation anatomo-clinique d'un cas de dyschromie cutanée (taches leucodermiques et hyperpigmentaires) chez une schyzophrénique châtrée et goitreuse (în colaborare cu S. Constantinescu), Bull. Soc. roum. dermatol., syphiligr. (Bucureşti), 1929, t. I, nr. 2, p. 73.
La réserve alcaline chez les animaux soumis à un traitement thyroïdien (în colaborare cu M. Cahane şi I. Ornstein), comunicare la Société roumaine de biologie, Iaşi, 28 febr. 1929, Rev. med. roum. (Bucureşti), 1929, nr. 7, p. 276.
Sur l'association du syndrome de Basedow avec le vitiligo. Contribution à l'étude de la pathogénie des dyschromies cutanées (în colaborare cu M. Derevici), Rev. franc. endocr., 1929, nr. 1.
Accès de tétanie au cours du syndrome de Basedow (în colaborare cu E. şi M. Derevici), Bull. Soc. roum. neurol., psychol., psychiatr., endocr. (Bucureşti), 1930, t. X, nr. 1, p. 30.
Action du traitement thyroïdien et de la thyrotine sur la réserve alcaline, le pH et le calcium ionisé du sang (în colaborare cu M. Cahane), comunicare la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, 27 iun. 1930, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1930, an. IX, nr. 1—2, p. 2.
Cercetări asupra calcemiei în funcţiunile tiroidiene (Mixedem. Sindromul lui Basedow etc.) (în colaborare cu I. Ornstein), Mişcarea med. rom. (Craiova), 1930, nr. 10, p. 249.
Cercetări asupra fosfatemiei şi seropotasemiei la animalele etiroidate (în colaborare cu G. Werner), Bucureşti med., 1930, nr. 5—6, p. 57.
Examen anatomo-pathologique d'une thyroïde basedowienne extraite par opération (în colaborare cu Marie Briese), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1930, t. X, nr. 1, p. 32.
Hyperthyroïdie, vitiligo et mélancolie (în colaborare cu Zoe Caraman), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1930, nr. 3—6, p. 51.
Mélancolie et vitiligo chez une femme châtrée et avec dystrophie adipeuse-génitale (în colaborare cu L. Ballif şi Natalia Lavrenenco), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1930, t. X, nr. 1, p. 17.
Sur la teneur en phosphore du cerveau et du cervelet dans d'hyperthyroïdie expérimentale (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 443.
Sur le syndrome de développement après ablation simultanée expérimentale de la thyroïde, des parathyroïdes et des testicules. Durée de survie et modifications chimiques du sang (în colaborare cu Elena Derevici), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 441.

L'action de la thyroxine sur la protéinémie (în colaborare cu I. Ornstein), comunicare la XI[e] Congrès roumain de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Diciosînmartin, 1931, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1931, nr. 1—3, p. 23.

Le chlore cérébral chez les animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), comunicare la XI[e] Congrès roumain de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Diciosînmartin, 1931, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1931, nr. 1—2, p. 11.

Influence de la tyroxine sur la cholestérolémie et la lipémie (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVIII, p. 303.

Rôle de la glande thyroïde dans le déterminisme du sexe (în colaborare cu Iancovici), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1931, nr. 4—6, p. 109.

Sur la teneur en calcium et en eau du muscle cardiaque des animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVI, p. 758.

Syndrome de Basedow et trophœdème familial (în colaborare cu M. Briese), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1931, nr. 4, p. 78.

Action de la thyroxine sur la protéinémie totale, surtout chez les personnes âgées (în colaborare cu I. Ornstein), comunicare la Congrès de la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Diciosînmartin, 1931. Noua rev. med. (Bucureşti), 1932, nr. 6, p. 3—6.

Asupra unui caz de infantilism hipotiro-hipohipofizar (în colaborare cu B. Coban), Comunicare la al XII-lea congres al Societăţii romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie şi endocrinologie, Bucureşti, 1932.

Sur la teneur en soufre et sur l'hydratation des surrénales chez les rats soumis au traitement thyroïdien ou thyroxinique (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 641.

Sur les variations pondérales de la thyroïde, des glandes surrénales, de l'hypophyse et des ovaires en rapport avec les modifications de l'équilibre endocrinien (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1932, nr. 6, p. 113.

Syndrome basedowien évoluant vers le myxœdème à la suite du traitement à la diiodothyroxine (în colaborare cu L. Ballif), Bull. Soc. méd. (Paris), 1932, an. 48, nr. 15.

Hyperthyroïdie et vitiligo, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1933, nr. 1—3, p. 19.

Sur un cas d'hyperthyroïdie avec vitiligo (în colaborare cu Zoe Caraman), comunicare la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, 27 iun. 1930, Bull. Soc. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1933, nr. 1—3, p. 19.

Syndrome de Basedow et plaques de pélade symétriques de la région temporale, Bull. Soc. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1933, nr. 1—3, p. 17.

Gigantisme avec troubles génitaux d'origine hypophysaire, améliorés par le traitement thyroïdien (în colaborare cu I. Simian), Bull. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 1, p. 30.

Hyperthyroïdie et vitiligo (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug), Bull. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 2, p. 73.

Hyperthyroïdie infantile et familiale (în colaborare cu Şt.-M. Milcu), Bull. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 2, p. 77.

Ophtalmoplégie au cours du syndrome de Basedow (în colaborare cu A. Kreindler şi M. Schächter), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1935, nr. 4, p. 176.

Syndrome de Basedow et étiologie syphilitique très vraisemblable (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 4, p. 214.

Goitre exophtalmique traité par la thyroïdectomie sous-totale et la sympathectomie... (în colaborare cu Ep. Tomorug), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 1, p. 72.

Macrogénitalisme et hypothyroïdie (în colaborare cu I. Ornstein), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8—10, p. 338.

Myxœdème congénital par grossesse gémellaire (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 7, p. 284.

Sur la structure de la thyroïde du lièvre; considérations sur l'importance de l'endocrinologie zoologique (în colaborare cu S. Athanasiu), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 5, p. 183.

Sur le chlore rénal chez les animaux hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 6, p. 246.

Sur un nouveau cas de syndrome de Basedow apparu à la suite de la castration ovarienne (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 6, p. 243.

Importance des altérations des fonctions endocrines, surtout ovariennes et thyroïdiennes, dans la pathogénie des syndromes paranoïques ou paranoïdes. Syndromes paranoïdes chez les femmes châtrées ou aménorrheïques (în colaborare cu Ep. Tomorug), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 8, p. 235.

Maladie de Basedow après traitement avec Dinitra (în colaborare cu Şt.-M. Milcu), Bull. Sect. endocr.. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., (Bucureşti), 1937, nr. 2, p. 23.

Observations expérimentales concernant l'hyperfonction du corps thyroïde chez le chien après le traitement avec Dinitra (în colaborare cu Şt.-M. Milcu), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 2, p. 25.

Sur la teneur en lipides totaux, acides gras et cholestérol chez les cobayes normaux de deux sexes et sur l'action de la thyroxine et de la folliculine sur les constituants chimiques du foie (în colaborare cu I. Ornstein), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 4, p. 72.

Déformations des extrémités (rhumatisme déformant) et troubles thyroïdiens (în colaborare cu G. Borcănescu), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 6, p. 185.

L'insuffisance thyroïdienne chronique suivie de mégacôlon et améliorée par le traitement thyroïdien (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi L. Coppelman), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 6, p. 172.

L'indice cholestérolytique dans l'hyperthyroïdie (în colaborare cu G. Werner), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1939, nr. 7—9, p. 349.

Diabète sucré chez une ancienne goitreuse avec hyperthyroïdie peu accentuée (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Marcela Pitiş), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1940, nr. 1, p. 8.

Asupra unui caz de coree la o basedowiană (în colaborare cu Marcela Pitiş), Mişcarea med. rom. (Craiova), 1941, nr. 5—6, p. 475.

Sur le syndrome de Bardet-Moon, Lawrence-Biedl. Insuffisance thyroïdienne dans un pareil cas, Bull. Soc. roum. endocr. (Bucureşti), 1941, nr. 3—4, p. 47.

Acţiunea lizatului pulmonar asupra morfologiei glandei tiroide (în colaborare cu N. Sterescu), Bul. şt., B. şt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. 1, nr. 9, p. 721.

Despre modificările morfologice şi în special histologice la animalele cu insuficienţă tiroidiană gonadică sau tiro-gonadică (în colaborare cu M. Pitiş şi Al. Botez), Bul. şt., Seria: şt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 8, p. 901.

Cîteva modificări în tiroida cobailor trataţi cu un extract lipidic cerebral (în colaborare cu D. Klinger), St. cerc. endocr., 1951, t. II, nr. 1—4, p. 55.

Structura glandelor endocrine la produşii porcinelor gestate tratate cu metiltiouracil (în colaborare cu M Pitiş, M. Dancăşiu şi C. Chiru), St. cerc., endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 309.
Incercări de dirijare a embriogenezei. III. Acţiunea tiroxinei asupra dezvoltării embrionare şi postembrionare la găină (în colaborare cu N. Albu), Comunicările Acad. R.P.R., 1954, t. IV, nr. 1—2, p. 69.
Modificările ponderale şi ale structurii endocrine la produşii scroafelor tratate cu cazeină iodată în perioada de gestaţie şi lactaţie (în colaborare cu M. Pitiş, M. Dancăşiu, I. Radu şi N. Siminel), St. cerc. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 93.
Note de endocrinologie experimentală. Observaţii făcute în cercetări în curs, privind acţiunea tiroxinei asupra embriogenezei la mamifere (în colaborare cu N. Albu şi M. Bălăceanu), St. cerc., endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 261.
Nanism obţinut prin tratamentul tiroxinic embrionar la găină (în colaborare cu M. Bălăceanu şi N. Albu), *în Prima sesiune ştiinţifică a Institutului endocrinologic asupra distrofiei endemice tireopate*, 1955, p. 187.
Despre modificările glandei tiroide la şobolanii trataţi cu extracte de lipide suprarenale (în colaborare cu Marcela Pitiş), Recueil d'Études médicales (Bucureşti), 1949, p. 1.
Acţiunea lizatului traheal asupra morfologiei glandei tiroide (în colaborare cu N. Sterescu), Bul. şt., B. şt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. 1, nr. 10, p. 813.
Acţiunea lizatului de mucoasă uterină asupra morfologiei uterului şi glandei tiroide (în colaborare cu B. Rozner), Bul. şt., B. şt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. 1, nr. 10, p. 831.
Cercetări asupra corelaţiilor endocrine materno-fetale. Observaţii paralele asupra tiroidei materne şi a celei fetale (în colaborare cu D. Postelnicu), Bul. şt., B. şt. med., Acad. R.P.R., 1949, t. 1, nr. 10, p. 865.
Acţiunea extractului fosfolipidic din tiroidă asupra conţinutului organelor în apă şi lipide (în colaborare cu I. Potop), Bul. şt., Seria şt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. 2, nr. 2, p. 119.
Contribuţii la studiul grefelor endocriniene şi a acţiunilor lor terapeutice în insuficienţa tiroidiană şi mongolism (în colaborare cu L. Cîmpeanu şi L. Copelman), Bull. Sect. Sci. Acad. roum., 1945—1946, nr. 28, p. 174
Despre sindromul hipotiro-hiperepifizar (în colaborare cu Marcela Pitiş), Acta endocrinologica, 1947, t. 13, nr. 3—4, p. 47.
Tratamentul cu tiouracil într-un caz de maladia lui Basedow (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi H. Pascu), Med. rom., 1947, p. 287.
Consideraţii asupra modificărilor mielogramei într-un caz de mixedem tratat cu extract pulmonar (în colaborare cu P. Muică), St. cerc. endocr., 1950, t. I, nr. 2, p. 141.
Consideraţii asupra patogeniei sindromului lui Basedow (în colaborare cu Marcela Pitiş), St. cerc. endocr., 1951, t. II, nr. 1—4, p. 7.
Sindromele hipertiroidiene la bătrîni (în colaborare cu Marcela Pitiş şi N. Albu Aderca), Bul. şt., Sec. şt. med., Acad. R.P.R., 1952, t. IV, nr. 2, p. 373.
Consideraţii asupra unui caz de nanism tiroidian şi pubertate precoce prin chist ovarian (în colaborare cu N. Radian, D. Mănciulescu şi A. Ciovîrnache), St. cerc. endocr., 1954, t. V, nr. 3—4, p. 565.

GLANDA PARATIROIDĂ

Contribution à l'étude de l'ostéomalacie dans ses rapports avec les altérations des glandes endocrines (în colaborare cu G. Marinescu şi Minea), Nouv. Iconogr. Salpêtrière, 1911, nr. 1.
Recherches sur l'influence exercée par les sels de calcium et de sodium sur l'évolution de la tétanie expérimentale (în colaborare cu C. I. Urechia), Comptes rendus du XVII[e] Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Genève-Lausanne, aug. 1907.

Cercetări asupra alterațiunilor capsulelor suprarenale la animalele etiroidate sau tiro-paratiroidectomizate precum și în alte stări patologice și experimentale: inaniție, intoxicație cu pilocarpină, castrație, infecție (în colaborare cu G. Marinescu), Rom. med., 1908, nr. 10—11.

Recherches sur les variations structurales des parathyroïdes en rapport avec les différentes conditions physiologiques ou expérimentales (în colaborare cu Marie Briese), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 241.

Influence de l'extirpation d'une parathyroïde externe sur la teneur en lipoïdes de la glande symétrique restée en place (în colaborare cu E. Cernăuțeanu-Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 1395.

Cercetări histologice asupra paratiroidelor la păsări în raport cu diferitele faze ale funcțiunii de reproducere (în colaborare cu T. Cahane), Comunicare la al XI-lea congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, București, oct. 1932.

O sută de ani de la descoperirea tetaniei. Problemele ce se pun astăzi. Comunicare la al XI-lea congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, Diciosînmartin, oct. 1931.

Recherches sur la phosphorémie des animaux parathyréoprives ou thyro-parathyréoïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 228.

Acțiunea vitaminei D, a unturii de pește și a razelor solare asupra tetaniei experimentale (în colaborare cu Constanța Parhon-Ștefănescu și M. Cahane, Comunicare la al XII-lea congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, București, oct. 1932.

Ostéose parathyroïdienne expérimentale (în colaborare cu Z. Caraman), Comunicare la Societatea romînă de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, Iași, 19 feb. 1933.

Sur la teneur du foie en glycogène chez les animaux recevant en injections de l'extrait parathyroïdien de Collip (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1929, t. CI, p. 1179.

Action des injections de parathormone de Collip sur la chronaxie, la courbe plétysmographique de la calcémie chez l'homme (în colaborare cu G. Marinescu și A. Kreindler), C. R. Soc. Biol., 1930, t. 103, p. 1040.

L'influence de la parathormone de Collip sur l'hydratation du sang, du tissu musculaire, du cerveau et de quelques organes glandulaires endo- et exocriniens (în colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza), Noua rev. med., 1930, an. 1, nr. 9.

Action de l'hormone parathyroïdienne sur la teneur du lait en calcium (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 821.

Action de la saignée et d'une injection unique de parathormone de Collip sur la calcémie, la glycémie et la cholestérine des animaux normaux, éthyroïdés ou hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. și E. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1930, t. IV, p. 437.

Aperçu général sur la pathologie, la physiologie et la biologie des glandes parathyroïdes, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1928, an. V, nr. 4.

Note sur les rapports de la catatonie avec les altérations de l'appareil thyro-parathyroïdien (în colaborare cu C. Urechia), Comptes rendus du XVIII[e] Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, Dijon, aug. 1908.

Influence de l'allaitement maternel sur la survie des petits animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Goldstein), C. R. Soc. Biol., 1909, t. LXVI, p. 330.

Nouvelles recherches sur la teneur en calcium du sang et des centres nerveux, dans la tétanie expérimentale à la suite de la thyro-parathyroïdectomie (în colaborare cu Dumitrescu), Comptes rendus du XIX[e] Congrès des médecins aliénistes et neurologistes, de France et des pays de langue française, Nantes, 1909.

Recherches sur la teneur en calcium des centres nerveux des animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Dumitrescu și Nisipeanu), C. R. Soc. Biol., 1909.

Există un sindrom clinic al hiperparatiroidismului?, Rom. med., 1926, nr. 18, p. 2.
Note sur la glycémie, le calcium et la cholestérinémie de sérum chez les animaux éthyroïdés, parathyréoprives ou thyréo-parathyréoprives (în colaborare cu E. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 787.
Sur la cholestérine cérébrale, surrénale et hépatique chez les animaux parathyréoprives (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 891.
Sur la teneur du sang en calcium, magnésium et potassium chez les animaux parathyréoprives ou thyréo-parathyréoprives (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1926, t. III, nr. 4, p. 104.
Sur la teneur en albumine et en chlorures du sang frais après thyréo-parathyroïdectomie (în colaborare cu L. Ballif), C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 726.
Sur la teneur en eau des organes et du tissu musculaire chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1926, t. III, nr. 4, p. 82.
Recherches sur la teneur du sérum en calcium, cholestérine et sucre chez les lapins et cobayes normaux, éthyroïdés, hyperthyroïdisés, éthyroïdés-hyperthyro-hyperparathyroïdisés (în colaborare cu E. Derevici), comunicare la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, iun. 1927.
Aperçu général sur la Pathologie, la Physiologie et la Biologie des glandes parathyroïdes, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1928, t. V, nr. 4, p. 1—26.
Sur la teneur en calcium, magnésium et potassium du tissu musculaire chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Cahane), Comptes rendus du VII[e] Congrès de la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, sept. 1928.
Action du sang, du sérum sanguin et du lait sur la symptomatologie et la ferrocalcémie des animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu E. Derevici), Rev. med. roum., 1929, nr. 5—6, p. 258.
Recherches sur le pH et la réserve alcaline chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu E. și M. Derevici), Rev. méd., 1929, nr. 8, p. 461.
Sur la chlorémie globulaire et plasmatique chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1929, t. I, p. 1181.
Accès de tétanie au cours du syndrome de Basedow (în colaborare cu E. și M. Derevici), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1930, t. X, nr. 1, p. 30.
Action de la saignée et d'une injection unique de parathormone de Collip sur la calcémie, la glycémie et la cholestérinémie des animaux normaux éthyroïdés ou hyperthyroïdisés (în colaborare cu E. și M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 437.
Actions des injections de parathormone de Collip sur la chronaxie, la courbe plétysmographique et la calcémie chez l'homme (în colaborare cu G. Marinescu și A. Kreindler), C. R. Soc. Biol., 1930, t. 103, p. 1040.
La calcémie après la parathyroïdectomie partielle chez le chien (în colaborare cu E. Derevici), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1930, nr. 1—2, p. 1.
Cataracte juvenile familiale avec troubles dysendocriniens et surtout hypoparathyroï- (în colaborare cu D. Manolescu), Mișcarea med. rom. (Craiova), 1930, nr. 2, p. 47—48.
Cataracte juvénile, tétanie, alopécie. Altérations dentaires (în colaborare cu G. Marinescu și A. Kreindler), Bull. Soc. Oto-neuro-oculistique, 1930.
Cataracte juvenile familiale avec troubles dysendocriniens et surtout hypoparathyroïdiens (în colaborare cu D. Manolescu), Rev. Oto-neuro-oculistique, 1930, p. 408.
Cataracte, hypercalcémie et troubles médullaires (sclérose latérale amyotrophique (în colaborare cu A. Kreindler), Comunicare la Societatea Oto-neuro-oculistică, 9 mar. 1930.

L'influence du parathormone de Collip sur l'hydratation du sang, du tissu musculaire du cerveau et de quelques organes glandulaires endo- et exocriniens (in colaborare cu M. Cahane și V. Mîrza), Noua rev. med., 1930, nr. 9, p. 3—6.

Modificările calcemiei la ciine în urma paratiroidectomiei parțiale (în colaborare cu E. Derevici), Rev. șt. med., 1930, nr. 11.

Recherches sur la phosphorémie des animaux parathyréoprives ou thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIV, p. 228.

Recherches sur la teneur en phosphore du cerveau et du cervelet chez les chiens parathyroïdectomisés ou thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1930, t. CIII.

Action de la gynékhormone sur la durée de survie des animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu D. Iancovici), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, p. 838.

Cent ans depuis la découverte de la tétanie. La voie parcourue, les problèmes qui s'y posent actuellement. Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1931, nr. 1—3, p. 19.

Cronaxiile neuronului periferic în tetania la om (în colaborare cu A. Kreindler), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1931, nr. 1—2, p. 8.

Influence des injections de parathormone sur la croissance totale du corps ainsi que sur la teneur des muscles en calcium et magnésium chez les cobayes (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iași), 1931, an. X, nr. 4, p. 84.

Modifications du poids, de la fréquence du pouls, du nombre des respirations, du pH et de la réserve alcaline du sang chez les animaux hyperthyroïdisés, thyroxinisés, traités par des injections de parathormone ou soumis à un traitement combiné thyro-parathyroïdien (în colaborare cu E. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17.

Recherches chronaximétriques chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colabo- cu A. Kreindler), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17.

Sur le phosphore total du cerveau et du cervelet chez les chiens traités par le corps thyroïde ou la thyroxine, par l'hormone parathyroïdienne ou soumis au traitement combiné thyro-parathyroïdien (în colaborare cu G. Werner), C. R. Soc. Biol., 1933, t. CVII, nr. 17, p. 402.

Teneur en eau, cholestérol, calcium et potassium de la peau, cholestérol du cristallin et calcium de l'humeur aqueuse, chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVIII, p. 989.

Variations de la glycémie, de la cholestérinémie, de la calcémie, de la kaliémie et de la phosphorémie sous influence du traitement thyroïdien ou thyroxinique, des injections de parathormone ou de ces traitements combinés (în colaborare cu A. Kreindler), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVII, nr. 17.

Actions de l'hormone parathyroïdienne sur la teneur du lait en calcium (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 821.

Cercetări histologice asupra paratiroidelor la păsări în raport cu diferitele faze ale funcțiunii de reproducere (în colaborare cu T. Cahane), Al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihologie, psihiatrie și endocrinologie, oct. 1932, p. 9.

Cercetări histologice comparative asupra diferitelor organe la cîinii normali, tratați cu tiroxină (sau glanda tiroidă), parathormonă sau cu ambele în același timp (tiroida, paratiroidele, hipofiza) (în colaborare cu Marie Briese și Zoe Caraman), Al XII-lea Congres al Societății romîne de neurologie, psihiatrie, psihologie și endocrinologie, oct. 1932.

Diminution du calcium de l'humeur aqueuse chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu Gherta Werner), Rev. Oto-neuro-ophtalmologie, 1932, t. X, nr. 10.

Influence de l'extirpation d'une parathyroïde externe sur la teneur en lipoïdes de la glande symétrique restée en place (în colaborare cu Cernăuţeanu-Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 1395.
Influence des injections de gluconate de calcium sur la calcémie, la potassémie et le rapport K : Ca (în colaborare cu Gherta Werner), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 820.
Influence de la thyro-parathyroïdectomie sur la teneur du sérum sanguin en lipoïdes, acides gras, cholestérol et protides (în colaborare cu I. Ornstein), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 901.
Modifications de la moelle osseuse chez la poule traitée par l'hormone parathyroïdienne (în colaborare cu Constanţa Parhon-Ştefănescu), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 903.
Recherches chronaximétriques dans la tétanie latente ou manifeste chez les hommes (în colaborare cu A. Kreindler), Noua rev. med., 1932, nr. 5, p. 3.
Recherches histologiques sur les lipoïdes des parathyroïdes chez les animaux porteurs de fractures expérimentales (în colaborare cu Lavrenenco şi Ştirbu), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 245.
Recherches sur les variations structurales des parathyroïdes en rapport avec les différentes conditions physiologiques ou expérimentales (în colaborare cu M. Briese), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CIX, p. 241.
Sur des cas d'épilepsie myoclonique. L'action de la parathormone et l'hypothèse pathogénique de Lundborg (hypoparathyroïde), de cette forme d'épilepsie (în colaborare cu S. Constantinescu), Rev. méd. roum., 1932, nr. 1, p. 3.
Sur l'acidité et la teneur en calcium du suc gastrique, chez les animaux thyroparathyroïdectomisés ou traités par la parathormone (în colaborare cu M. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 234.
Sur la calcémie et le phosphore des os chez les chiens hyperparathyroïdisés ou soumis à ces deux traitements combinés (în colaborare cu E. şi M. Derevici), C. R. Soc. Biol., 1932, t. CX, p. 1396.
Acţiunea adrenalinei asupra lipoizilor celulelor paratiroidiene la iepure (în colaborare cu Cernăuţeanu-Ornstein), comunicare la Société roumaine de neurologie, psychiatrie, psychologie et endocrinologie, Iaşi, 19 feb. 1933.
Castraţiunea ovariană exercită o acţiune asupra duratei de supravieţuire a animalelor tiroparatiroidectomizate? (în colaborare cu B. Coban şi Gh. Fastlich), comunicare la Societatea de biologie, Iaşi, feb. 1933.
La lactacidémie chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés (în colaborare cu C. Urzică), C. R. Soc. Biol., 1933, nr. 33, p. 751.
Recherches expérimentales sur les lipoïdes des cellules parathyroïdiennes surtout en rapport avec les modifications de l'équilibre endocrinien (în colaborare cu Trofimov), comunicare la Societatea de biologie, Iaşi, 29 apr. 1933.
Spondylose rhizomélique et hypercalcémie, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1933, nr. 1—3, p. 19.
Syndrome acro-angyospastique sur le terrain hypoparathyroïdien probable, Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1933, nr. 1—3, p. 15.
Action de l'adrénaline sur les lipoïdes des cellules parathyroïdiennes (în colaborare cu Emilia Cernăuţeanu-Ornstein) Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1934, nr. 1—2, p. 32.
Sur les syndromes biglandulaires thyro-parathyroïdiens (în colaborare cu Marie Briese), în *Hommage à la mémoire du professeur Jean Cantacuzène*, Paris, 1934, p. 567.
Recherches expérimentales sur la tétanie guanidique et sur les effets des injections de guanidine, chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés. La biochimie du sang à la suite des injections de guanidine (în colaborare cu Gherta Werner), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1935, nr. 4, p. 188.
Œdème angio-neurotique récidivant. Œdème de Quincke de la face, avec hypoparathyroïdie (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi M. Ciovîrnache), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8—10.

Relations de la phosphatémie avec la tétanie. Action des phosphates sur la tétanie des animaux parathyréoprives (în colaborare cu G. Werner), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 3, p. 149.
Le traitement parathyroïdien dans l'ulcère gastro-duodénal (în colaborare cu M. Schächter), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 2, p. 114.
Troubles trophiques cutanés et acrocyanose. Syndrome pluriglandulaire avec participation des parathyroïdes (în colaborare cu Gherta Werner), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8—10, p. 349.
Diminution du calcium biliaire dans la tétanie expérimentale (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocrinol. (Bucureşti), 1937, nr. 5, p. 111.
Manifestaţiuni cutanate ale insuficienţei paratiroidiene (în colaborare cu Şt.-M. Milcu şi Ep. Tomorug), Cernăuţi med., 1937, nr. 7, p. 387.
Œdème de Quincke avec signes d'hypoparathyroïdie. Amélioration à la suite du traitement parathyroïdien (în colaborare cu L. Copelman), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 5, p. 117.
Recherches sur la calcémie après injections de sérum des chiens avec tétanie expérimentale (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 3, p. 70.
Insuffisance parathyroïdienne et hypertension artérielle (în colaborare cu Wilhelmine Rosen), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 4, p. 110.
Rétraction de l'aponévrose palmaire, acrocyanose et phénomènes de l'hypoparathyroïdie (în colaborare cu Ep. Tomorug şi Maria Hussar), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1941, nr. 1—2, p. 17.
Acrocianoză, sclerodermie şi insuficienţa paratiroidiană, Acta endocrinologica, 1943, nr. 4, p. 156.
Încercări de embriogeneză dirijată. Nota VII. Acţiunea parathormonului asupra dezvoltării embrionului de găină (în colaborare cu M. Bălăceanu şi N. Albu), St. cerc. endocr., 1955, t. VI, nr. 1—2, p. 79.
Cercetări de embriogeneză dirijată. Nota IX. Cercetări privitoare la patogenia nanismului tiroxinic congenital experimental (în colaborare cu M. Bălăceanu, E. Condrea, J. Biener şi N. Albu), St. cerc. endocr., 1955, t. VI, nr. 3—4, p. 367.
Acţiunea extractului epifizar la animalele tiro-paratiroidectomizate (în colaborare cu G. Werner), Acta endocrinologica, 1945, p. 53.
Extractul renal în tratamentul tetaniei paratireoprive experimentale. Contribuţii la studiul corelaţiilor paratireorenale (în colaborare cu G. Werner Fl. Derevici-Meiu), An. Acad. R.P.R., Seria şt. med., 1950, nr. 2, mem. 24, p. 865.
Despre raporturile epilepsiei cu insuficienţa paratiroidiană (în colaborare cu M. Hussar-Tomorug), Acta endocrinologica, 1946, p. 39.

TIMUSUL

Opoterapia timică şi indicaţiunile ei, Rom. med., 1924, nr. 1, p. 1.
Action des glandes endocrines sur la teneur en eau du thymus (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVII, p. 1027.
Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire, et de certains organes chez les animaux hyperthymisés (în colaborare cu M. Cahane şi V. Mîrza), C. R. Soc. Biol., 1927, t. XCVI, p. 1177.
Sur quelques expériences de thymectomie. Considérations sur les rapports thymo-génitaux (în colaborare cu M. Derevici), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Iaşi), 1927, t. IV, nr. 3, p. 153.

Recherches sur les effets de la castration orchitique, de l'hyperthymisation et de la castration associée avec l'hyperthymisation, sur les variations pondérales, la glycémie, la sérocholestérinémie et la sérocalcémie chez les jeunes cobayes (în colaborare cu T. Cahane), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr., 1928, nr. 6.

Action des préparations thymiques sur la descente des testicules. La thérapeutique thymique de l'ectopie testiculaire (în colaborare cu H. Elias), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1930, nr. 1, p. 13.

Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique sur la croissance (în colaborare cu T. Cahane), C. R. Soc. Biol., 1931, t. CVI, p. 756.

Sur la vitesse de sédimentation des hématies dans les syndromes „hyperthymique" et „hyperthymo-anorchitique" expérimentaux (în colaborare cu T. Cahane), Bull. Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1931, nr. 4, p. 76.

Action de la thymectomie unilatérale sur la croissance des jeunes cobayes (în colaborare cu B. Coban), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 7, p. 281.

L'influence de la thymectomie sur la croissance chez les oiseaux (Galus domesticus) (în colaborare cu B. Coban), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 3, p. 145.

Influence du traitement thymique, de la castration et de ces facteurs associés sur les glandes surrénales (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect., endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol, endocr. (Bucureşti), 1936, nr. 8—10, p. 326.

Action de la thymectomie unilatérale, seule ou combinée avec la splénectomie ou la castration, ou avec ces deux interventions à la fois sur la structure du lobe thymique resté en place, chez les cobayes. Considérations histologiques sur le fonctionnement du thymus (în colaborare cu Constanţa Parhon-Ştefănescu şi Eugenia Mîrza), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 9—10, p. 254.

L'action des injections de quelques extraits thymiques du commerce sur le poids et le contenu en lipoïdes du foie chez le pigeon (în colaborare cu G. Werner), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 6, p. 175.

Aperçu général sur le thymus, au point de vue endocrinologique, Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 7, p. 181.

Considérations sur les variations morphologiques du thymus chez les rats surrénalectomisés (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 9—10, p. 270.

L'influence de la thymectomie et de cette dernière asociée au traitement thyroïdien sur les gonades des oiseaux (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 9—10, p. 269.

Influence des injections d'extrait thymique sur le glycogène hépatique (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 9—10, p. 269.

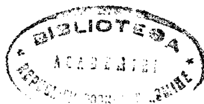
Quelques observations sur la structure du thymus des oiseaux et sur ses variations dans certains états physiologiques ou pathologiques (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1937, nr. 8, p. 227.

Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique, de la castration et de celle-ci associée à l'hyperthymisation, sur le poids des organes (în colaborare cu T. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), nr. 4, p. 75.

Recherches sur le glycogène hépatique chez les oiseaux éthymisés, hyperthyroïdisés et éthymisés (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol. psychiatr., psychol., endocr. (Bucureşti), 1938, nr. 6, p. 181.

Influence de l'extirpation du thymus et l'hyperthymisation sur la morfologie de la rate (în colaborare cu T. şi M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol. psychiatr., psychol. endocr. (Bucureşti), 1939, nr. 7—9, p. 356.

Nouvelles recherches sur la fonction génitale des oiseaux éthymisés. Morphologie et comportement psychologique du dindon éthymisé (în colaborare cu T. și M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol., endocr. (București), 1939, nr. 2, p. 73.
Recherches sur la calcémie et la kaliémie des oiseaux éthymisés et hyperthyroïdisés (în colaborare cu M. Cahane), Bull. Sect. endocr., Soc. roum. neurol., psychiatr., psychol. endocr. (București), 1939, nr. 1, p. 36.
Bătrînețea și tratamentul ei. Problema reîntineririi, București, 1948, 203 p.
Despre influența insuficienței timo-splenice asupra dezvoltării greutății și structurii organelor la șobolanii albi puberi și impuberi și asupra duratei vieții (în colaborare cu M. Pitiș și Al. Botez), Bul. șt., Seria: șt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 7, p. 857.
Noi cercetări cu privire la insuficiențele biglandulare. I. *Studiul morfologic al glandelor endocrine la șobolanii tineri timectomizați și gonadectomizați.* II. *Studiul morfologic al glandelor endocrine la șobolanii tineri timectomizați și tratați cu metiltiouracil* (în colaborare cu M. Pitiș, V. Stănescu și V. Ionescu) St. cerc. endocr., 1954, t. V, nr. 1—2, p. 74 și 76.
Cîteva date preliminare asupra rolului protector al extrasului timic în dezvoltarea cancerului experimental (în colaborare cu I. Potop, V. Boeru și I. Petrea), Rev. științ. med., 1954, nr. 2, p. 5.
Acțiunea unui extract de timus asupra conținutului în acid timo- și ribonucleic în ficat, creier și mușchi la șobolanul alb (în colaborare cu I. Kaplan-Banu, L. Flechner și I. Biener), Bul. șt., Seria: șt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 2, p. 151.
Cîteva contribuții asupra compoziției în lipide, fosfolipide și colesterol a creierului, ficatului și mușchiului la cobaii bătrîni. Acțiunea unui lizat de timus asupra acestor componente (în colaborare cu I. Kaplan-Banu, I. Flechner și M. Văduva), Bul. șt., Seria: șt. med., Acad. R.P.R., 1950, t. II, nr. 6, p. 691.
Acțiunea unui extract timic asupra variațiilor azotului neproteic din țesuturi, la animalele normale și suprarenalectomizate (în colaborare cu N. Apostol), Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1951, t. III, nr. 3, p. 939.
Cîteva date preliminare asupra rolului protector al extractului de timus în dezvoltarea cancerului experimental (în colaborare cu I. Potop, V. Boeru și I. Petrea), Comunicările Acad. R.P.R., 1952, t. II, nr. 7—8, p. 447.
Noi cercetări asupra glandelor copilăriei, epifiza și timusul (C. I. Parhon și colaboratori), St. cerc. endocr., 1953, t. IV, nr. 1—4, p. 131.
Reactivitatea organismului în cursul infecției tuberculoase experimentale la cobaii etiroidiați și la cobaii tratați cu hormon tiroidian (în colaborare cu S. Oeriu, E. Mîrza, M. Pitiș, A. M. Zirra, I. Popescu și C. Domilescu), Comunicările Acad. R.P.R., 1954, t. IV, nr. 5—6, p. 285.
Cîteva date preliminare asupra rolului protector al extractului de timus în dezvoltarea cancerului experimental (în colaborare cu I. Potop, V. Boeru și I. Petrea), St. cerc. endocr., 1952, t. III, nr. 3—4, p. 443.
Scăderea malignității tumorilor produse prin metilcolantren la șobolanul alb în urma tratamentului cu timus (mezenchimom) (în colaborare cu I. Potop, A. Babeș, I. Petrea și E. Juvina), Bul. șt., Secț. șt. med., Acad. R.P.R., 1955, t. VII, nr. 3, p. 863.



La alcătuirea acestei lucrări au colaborat:
DR. ALEXANDRU IOAN și PETRU CULIANU

Redactor de carte: Dr. C. Ciuceanu

Dat la cules 7.01.1959. Bun de tipar 9.04.1959. Tiraj 1300 ex. Hîrtie velină 65 g./m². Format 16/70×100. Coli editoriale 44,8. Coli de tipar 36½ + 12 planşe typo pe hîrtie cretată. A. 08675/1958. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mari şi mici 61(082).

Tiparul executat sub comanda nr. 48 la Întreprinderea Poligrafică „13 Decembrie 1918", strada Grigore Alexandrescu nr. 93—95, Bucureşti — R.P.R.

ERATA

Pag.	rîndul	în loc de :	se va citi :
56	1	Şevesewski	Şereşevski
71	20	transpiraţiei	transparenţei
185	18	glandele	gradele
186	5	tiroida	tiroidita

c.48

